



PCT

特許協力条約に基づいて公開された国際出願

(51) 国際特許分類 A61K 31/085, 31/22, 31/34, 31/38, C07D 307/79, 307/85, 333/54, 333/60, 333/70		A1	(11) 国際公開番号 WO97/49388
			(43) 国際公開日 1997年12月31日 (31.12.97)
(21) 国際出願番号 PCT/JP97/01729		(74) 代理人 弁理士 湯浅恭三, 外(YUASA, Kyoza et al.) 〒100 東京都千代田区大手町二丁目2番1号 新大手町ビル206区 湯浅法律特許事務所 Tokyo, (JP)	
(22) 国際出願日 1997年5月23日 (23.05.97)			
(30) 優先権データ 特願平8/200917 1996年6月26日 (26.06.96) JP			
(71) 出願人 (米国を除くすべての指定国について) 中外製薬株式会社 (CHUGAI SEIYAKU KABUSHIKI KAISHA)(JP/JP) 〒115 東京都北区浮間五丁目5番1号 Tokyo, (JP)		(81) 指定国 AL, AM, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, CA, CN, CU, CZ, EE, GE, GH, HU, IL, IS, KE, KG, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LV, MD, MG, MK, MN, MW, MX, NO, NZ, PL, RO, RU, SD, SG, SI, SK, TJ, TM, TR, TT, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ARIPO特許 (GH, KE, LS, MW, SD, SZ, UG), ユーラシア特許 (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), 欧州特許 (AT, BE, CH, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OAPI特許 (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, ML, MR, NE, SN, TD, TG).	
(72) 発明者; および (75) 発明者/出願人 (米国についてのみ) 進士 修(CYNISHI, Osamu)(JP/JP) 高嶋佳昭(TAKASHIMA, Yoshiaki)(JP/JP) 田村邦雄(TAMURA, Kunio)(JP/JP) 石川 彰(ISHIKAWA, Akira)(JP/JP) 加藤好章(KATO, Yoshiaki)(JP/JP) 〒412 静岡県御殿場市駒門一丁目135番地 中外製薬株式会社内 Shizuoka, (JP)		添付公開書類 国際調査報告書	

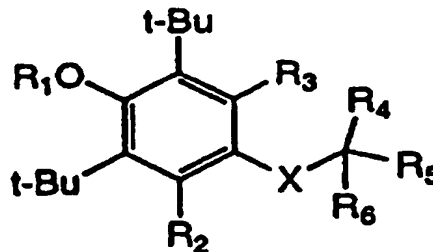
cited in the European Search
Report of EP 0 337 639
Your Ref.: CH: TNC/PE/C-1-1223 EP

(54) Title: REMEDIES FOR RENAL DISEASES AND ORGAN-PRESERVING AGENTS

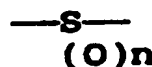
(54) 発明の名称 腎疾患治療薬および臓器保存剤

(57) Abstract

Remedies for renal diseases and organ-preserving agents containing as the active ingredient compounds represented by general formula (1) wherein X represents oxygen or a group represented by general formula (2) (n being an integer of 0 to 2); R₁ represents hydrogen or acyl; R₂ represents hydrogen, lower alkyl or lower alkenyl; R₃ represents lower alkyl; R₄, R₅ and R₆ may be the same or different and each represents hydrogen or optionally substituted alkyl, or R₄ may represent formyl, carboxy, lower alkoxy carbonyl or optionally substituted carbamoyl, R₃ and R₄ may together form a 5-membered ring, and R₅ and R₆ may together form cycloalkyl, provided that R₆ is absent when the 5-membered ring constituted by R₃ and R₄ forms, together with the benzene ring in the formula, benzofuran or benzo[b]thiophene.



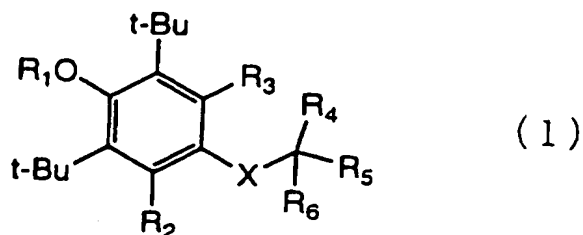
(1)



(2)

(57) 要約

一般式 (1) :



(式中、Xは酸素原子または一般式 (2) :



(式中、nは0から2の整数を示す)を表し、R₁は水素原子またはアシル基を表し、R₂は水素原子、低級アルキル基、または低級アルケニル基を表し、R₃は低級アルキル基を表し、R₄、R₅およびR₆はそれぞれ同一でも異なってもよく、水素原子、または置換基を有していてもよいアルキル基を表し、また、R₆はホルミル基、カルボキシル基、低級アルコキシカルボニル基、または置換基を有していてもよいカルバモイル基であってもよく、また、R₃とR₄は一緒になって5員環を形成してもよく、R₅とR₆は一緒になってシクロアルキル基を形成してもよい。ただし、R₃とR₄が形成する5員環と式中のベンゼン環がベンゾフランまたはベンゾ[b]チオフェンとなる場合は、R₆は存在しない)で示される化合物を有効成分として含有する腎疾患治療薬および臓器保存剤が開示されている。

参考情報

PCTに基づいて公開される国際出願のパンフレット第一頁に記載されたPCT加盟国を特定するために使用されるコード

AL	アルバニア	ES	スペイン	LR	リベリア	SG	シンガポール
AM	アルメニア	FI	フィンランド	LS	レソト	SI	スロヴェニア
AT	オーストリア	FR	フランス	LT	リトアニア	SK	スロヴァキア共和国
AU	オーストラリア	GB	ガボン	LU	ルクセンブルグ	SL	シエラレオネ
AZ	アゼルバイジャン	GE	グルジア	LV	ラトヴィア	SN	セネガル
BA	ボスニア・ヘルツェゴビナ	GH	ガーナ	MC	モナコ	SZ	スワジランド
BB	バルバドス	GM	ガンビア	MD	モルドヴァ共和国	TD	チャド
BE	ベルギー	GN	ギニア	MG	マダガスカル	TG	トゴ
BF	ブルキナ・ファソ	GR	ギリシャ	MK	マケドニア旧ユーゴスラヴィア共和国	TJ	タジキスタン
BG	ブルガリア	HU	ハンガリー	ML	マリ	TM	トルクメニスタン
BJ	ベナン	ID	インドネシア	MN	モンゴル	TR	トルコ
BR	ブラジル	IE	アイルランド	MR	モリタニア	TT	トリニダード・トバゴ
BY	ベラルーシ	IL	イスラエル	MW	モザンビーク	UA	ウクライナ
CA	カナダ	IS	アイスランド	MX	メキシコ	UG	ウガンダ
CF	中央アフリカ共和国	IT	イタリア	NE	ニジェール	US	米国
CG	コンゴ	JP	日本	NL	オランダ	UZ	ウズベキスタン
CH	スイス	KE	ケニア	NO	ノルウェー	VN	ベトナム
CI	コート・ジボワール	KG	キルギスタン	NZ	ニュージーランド	YU	ユーゴスラビア
CM	カメルーン	KP	朝鮮民主主義人民共和国	PL	ポーランド	ZW	ジンバブエ
CN	中国	KR	大韓民国	PT	ポルトガル		
CU	キューバ	KZ	カザフスタン	RO	ルーマニア		
CZ	チェコ共和国	LC	セントルシア	RU	ロシア連邦		
DE	ドイツ	LI	リヒテンシュタイン	SD	スーダン		
DK	デンマーク	LK	スリランカ	SE	スウェーデン		
EE	エストニア						

明 細 書

腎疾患治療薬および臓器保存剤

技術分野

本発明は、腎疾患治療薬または臓器保存剤に関する。さらに詳しくは、2,6-ジ-tert-ブチルフェノール誘導体を有効成分とする、慢性腎不全、糖尿病性腎症、糸球体腎炎、免疫複合体腎炎、急性腎不全、シスプラチンなどの白金錯体系制癌剤やゲンタマイシンなどの薬剤による腎障害、パラコートなどの農薬による腎障害、尿毒症などの腎疾患治療薬または臓器保存剤に関する。

10 背景技術

腎臓は、生体において最も酸化ストレスの高い臓器の一つである。急性腎不全、薬剤惹起性腎障害、糸球体腎炎、糖尿病性腎症、慢性腎不全、腎移植など各種腎疾患の成立、進展機序に活性酸素、フリーラジカルが関与したラジカル傷害の重要性が古くより指摘されてきた。近年、その中でも細胞傷害における脂質の果たす役割が注目されている (Keane WF. Lipids and the kidney. Kidney Int. 46:910-920, 1994; 樋口千恵子、佐中 孜「腎疾患」、抗酸化物質～フリーラジカルと生体防御 (二本鋭雄、島崎弘幸・美濃 真編) 学会出版センター、223-229, 1994; 青柳一正「抗酸化剤・スカベンジャーによる治療3 腎疾患」、治療学、26:592-596, 1992)。しかしながら、これまで腎疾患に対する抗酸化剤、特に脂質過酸化抑制剤の効果はいまだ十分には解明されておらず、腎疾患の治療、予防上あるいは臓器保存剤として有用な脂質過酸化抑制作用を有する化合物は報告されていない。

ビタミンE (α -トコフェロール) は天然に存在する強力な脂質過酸化の抑制物質であり、腎移植および腎阻血モデルでの使用も報告されているが (丸林誠二、土肥雪彦、川崎 尚「腎保存と活性酸素」、腎と透析、24:785-790, 1988; Takenaka M, Tatsukawa Y, Dohi K. E

zaki H, Matsukawa K, Kawasaki T. Transplantation, 32:137-141, 1981)、その効果は十分ではない。その理由は、作用が生体内の膜、脂質表面近傍に限定されており、膜および脂質内部での脂質過酸化の抑制作用が発現できない点である (Niki E. Chem Phys Lipids, 44:227-253, 1987;)。

5 内因的なビタミンEの量はかなり多量に存在しており (中村哲也「ビタミンEの吸収、分布、排泄」、ビタミンE-基礎と臨床 (五十嵐修編)、医歯薬出版、33-58, 1985)、膜および脂質表面近傍での脂質過酸化の抑制作用としては内因的な量でも抑制が期待される。一方、膜および脂質内部では生体が備える

10 脂質過酸化の防御機構が手薄であり、膜および脂質内部で脂質過酸化を抑制することは腎疾患の治療、予防上の重要な作用点と考えられる。また、脂溶性抗酸化物質であるプロブコールを用いた種々の腎疾患モデルでの効果が報告されているが (Modi KS, Schreiner GF, Purkerson ML, J Lab Clin Med, 120:310-317, 1992; Bird

15 JE Milhoan K, Wilson CB, Young SG, Mundy CA, Parthasarathy S, Blantz RC. J Clin Invest, 81:1630-1638, 1988; Hirano T, Mamo JCL, Nagano S, Sugisaki T. Nephron, 58:95-100, 1991)、プロブコール、butylated hydroxytolueneなどの単純なフェノール性化合物は過酸化脂質ラジカル

20 との反応速度が α トコフェロールと比較して一桁以上低く (Gotoh N, Shimizu K, Komuro E, Tsuchiya J, Noguchi N, Niki E. Biochem Biophys Acta, 1128:147-154, 1992; Burton GW, Ingold KU. J Am Chem Soc, 103:6472-6477, 1981)、充分な腎機能保護効果を示していない。

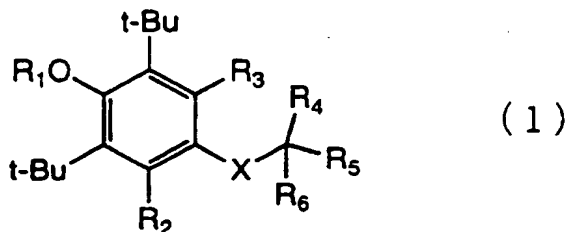
25

そこで、各種腎疾患の予防および治療ならびに臓器保存においては、ビタミンEでは抑制困難な脂質過酸化を抑制する強力な細胞保護物質が有効であると考えられるが、これまでにそのような物質は報告されていない。

発明の開示

本発明者らは、かかる課題を解決する目的で鋭意研究を重ねた結果、一般式

(1) :



(式中、Xは酸素原子または一般式(2) :



5 (式中、nは0から2の整数を示す)の基を表し、

R₁は、水素原子またはアシル基を表し、

R₂は、水素原子、低級アルキル基、または低級アルケニル基を表し、

R₃は、低級アルキル基を表し、

R₄、R₅、およびR₆は、それぞれ同一でも異なってもよく、水素原子、

10 置換基を有していてもよいアルキル基、置換基を有していてもよいアルケニル基、置換基を有していてもよいアルキニル基、または置換基を有していてもよいアリール基を表し、

R₆は、更に、ホルミル基、カルボキシ基、低級アルコキシカルボニル基、または置換基を有していてもよいカルバモイル基を表し、また、

15 R₃とR₄は一緒になって5員環を形成してもよく、

R₅とR₆は、一緒になって、シクロアルキル基、または1つ以上の酸素原子、硫黄原子あるいはアルキル置換窒素原子を含有する飽和複素環基を形成してもよい。

ただし、R₃とR₄が形成する5員環と式中のベンゼン環がベンゾフラン、ベンゾ[b]チオフェン、ベンゾ[b]チオフェン-1-オキシド、またはベンゾ

20 [b]チオフェン-1,1-ジオキシドとなる場合は、R₆は存在しない。)で表される化合物、その光学活性体、または医薬として許容されるその塩が腎由

来細胞に対し強力な細胞保護作用を示し、またピューロマイシン腎症および温阻血腎不全モデルにおいて強い腎機能改善効果を有することを見出し、本発明を完成した。

5 なお、一般式(1)で表される化合物のうち、一部のものについては、すでに特許公報に記載されている(特開平6-206842号、WO94-08930号、特開平7-330759号、WO95-27710号公報)。

発明を実施するための最良の形態

10 一般式(1)で表される化合物の定義において、 R_1 におけるアシル基としては、アセチル基、ホルミル基、プロピオニル基、ベンゾイル基、ベンジルオキシカルボニル基、アミノアセチル基、N-メチルアミノアセチル基、N,N-ジメチルアミノアセチル基などが挙げられる。 R_2 における低級アルキル基とは、炭素数1~6の直鎖または分枝鎖状のアルキル基を示し、たとえば、メチル基、エチル基、n-プロピル基、i-プロピル基、n-ブチル基、s-ブチル基、t-ブチル基などが挙げられる。低級アルケニル基とは炭素数2~6の直鎖または分枝鎖状のアルケニル基を示し、たとえば、ビニル基、アリル基、ブテニル基、ペンテニル基などが挙げられる。

20 R_4 、 R_5 、および R_6 におけるアルキル基とは、炭素数1~20の直鎖または分枝鎖状のアルキル基を示し、たとえば、メチル基、エチル基、n-プロピル基、i-プロピル基、n-ブチル基、s-ブチル基、t-ブチル基、ペンチル基、ヘキシル基、ヘプチル基、オクチル基、ノニル基、デシル基などが挙げられる。アルケニル基とは、炭素数2~20の直鎖または分枝鎖状のアルケニル基を示し、たとえば、ビニル基、アリル基、ブテニル基、ペンテニル基、ゲラニル基、ファルネシル基などが挙げられる。アルキニル基とは、炭素数2~20の直鎖または分枝鎖状のアルキニル基を示し、たとえば、エチニル基、プロピニル基、ブチニル基などが挙げられる。アリール基とは、芳香族炭化水素から水素原子1個を除いた1価の置換基を意味し、たとえば、フェニル基、トリル基、キシリル基、ピフェニル基、ナフチル基、アントリル基、フェナントリル基などである。

置換基を有していてもよいアルキル基、置換基を有していてもよいアルケニル

基、置換基を有していてもよいアルキニル基、置換基を有していてもよいアリー
ル基における置換基としては、ハロゲン原子、低級アルキル基、低級アルケニル
基、水酸基、アミノ基、ジメチルアミノ基などの置換アミノ基、アルコキシ基、
3,5-ジ-*t*-ブチル-4-ヒドロキシ-2-メチルフェノキシ基などのアリ
ールオキシ基、ニトロ基、トリフルオロメチル基、フェニル基、アセトキシ基な
どが挙げられる。ハロゲン原子としては、塩素、臭素、フッ素、およびヨウ素を
挙げるができる。低級アルキル基および低級アルケニル基としては、 R_2 に
ついて上に例示したものが挙げられる。アルコキシ基としては、 R_4 、 R_5 、お
よび R_6 について上に例示したアルキル基から誘導されるアルキルオキシ基が挙
げられる。

R_3 と R_4 が一緒になって形成する5員環としては、フラン環、ジヒドロフラン
環、チオフェン環、ジヒドロチオフェン環などが挙げられ、それぞれ一般式
(1) 中のベンゼン環と縮合してベンゾフラン環、ジヒドロベンゾフラン環、ベン
ゾ [b] チオフェン環、ジヒドロベンゾチオフェン環などが形成される。

R_5 と R_6 が一緒になって形成するシクロアルキル基とは、炭素数3～8のシ
クロアルキル基を示し、たとえば、シクロプロピル基、シクロブチル基、シクロ
ペンチル基、シクロヘキシル基、シクロヘプチル基、シクロオクチル基などが挙
げられる。1つ以上の酸素原子、硫黄原子あるいはアルキル置換窒素原子を含有
する飽和複素環基としては、たとえば、テトラヒドロピラニル基、テトラヒドロ
チオピラニル基、*N*-メチルピペリジル基などが挙げられる。

R_6 は、更に、ホルミル基、カルボキシ基、低級アルコキシカルボニル基、
または置換基を有していてもよいカルバモイル基を表す。低級アルコキシカルボ
ニル基としては、たとえば、メトキシカルボニル基、エトキシカルボニル基、プ
ロポキシカルボニル基、イソプロポキシカルボニル基、ブトキシカルボニル基、
t-ブトキシカルボニル基などが挙げられる。置換基を有していてもよいカルバ
モイル基としては、モノまたはジ低級アルキル置換カルバモイル基のほか、環状
アミノカルボニル基などが挙げられる。モノまたはジ低級アルキル置換カルバモ
イル基とは、メチル基、エチル基などの低級アルキル基で置換されたカルバモイ
ル基を示し、たとえば、*N*-メチルカルバモイル基、*N*-エチルカルバモイル基、

N,N-ジメチルカルバモイル基、N,N-ジエチルカルバモイル基などが挙げられる。また、環状アミノカルボニル基とは、窒素原子にジ置換している有機基と一緒に環を形成しているカルバモイル基を示し、たとえば、ピロリジノカルボニル基、ピペリジノカルボニル基、ピペラジノカルボニル基、モルホリノカルボニル基などが挙げられる。

一般式(1)で表される化合物としてXが酸素原子である場合は、以下の置換基が好ましい。

すなわち、R₁としては、水素原子、アセチル基、ベンジルオキシカルボニル基、アミノアセチル基、N-メチルアミノアセチル基、N,N-ジメチルアミノアセチル基が好ましく、特に、水素原子、アセチル基、N,N-ジメチルアミノアセチル基が好ましい。

R₂としては、水素原子、メチル基、n-プロピル基が好ましく、特に、水素原子が好ましい。

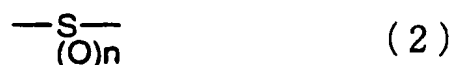
R₃とR₄は、一緒になってフラン環、ジヒドロフラン環を形成するのが好ましく、特に、ジヒドロフラン環が好ましい。

R₅としては、水素原子、メチル基、エチル基、n-プロピル基、i-プロピル基、n-ブチル基、i-ブチル基、s-ブチル基、t-ブチル基、n-ペンチル基、ベンジル基、ヒドロキシメチル基、アミノメチル基、N,N-ジメチルアミノメチル基が好ましく、特に、水素原子、メチル基、n-ペンチル基、ベンジル基、ヒドロキシメチル基、アミノメチル基、N,N-ジメチルアミノメチル基が好ましい。

R₆としては、水素原子、メチル基、エチル基、n-プロピル基、i-プロピル基、n-ブチル基、i-ブチル基、s-ブチル基、t-ブチル基、n-ペンチル基、ベンジル基、シアノメチル基、メトキシカルボニル基、ピロリジノカルボニル基、2-エトキシカルボニルエチル基、2-エトキシカルボニルエテニル基、3-アミノグアニジノメチル基、N-グアニジノアミノメチル基が好ましく、特に、水素原子、メチル基、n-ペンチル基、ベンジル基、メトキシカルボニル基、ピロリジノカルボニル基、3-アミノグアニジノメチル基、N-グアニジノアミノメチル基が好ましい。

R₅とR₆が一緒になって形成する環としては、シクロペンチル基、シクロヘキシル基、シクロヘプチル基、シクロオクチル基、テトラヒドロピラニル基、テトラヒドロチオピラニル基、N-メチルピペリジル基が好ましく、特に、シクロペンチル基、シクロヘキシル基、シクロヘプチル基、テトラヒドロピラニル基が好ましい。

一般式(1)で表される化合物としてXが一般式(2)：



(式中、nは0から2の整数を示す)

である場合は、以下の置換基が好ましい。

すなわち、R₁としては、水素原子、アセチル基、ベンジルオキシカルボニル基、アミノアセチル基、N-メチルアミノアセチル基、N,N-ジメチルアミノアセチル基が好ましく、特に、水素原子、アセチル基、N,N-ジメチルアミノアセチル基が好ましい。

R₂としては、水素原子、メチル基、n-プロピル基が好ましく、特に、水素原子が好ましい。

R₃とR₄は、一緒になってチオフェン環、ジヒドロチオフェン環を形成するのが好ましく、特に、ジヒドロチオフェン環が好ましい。

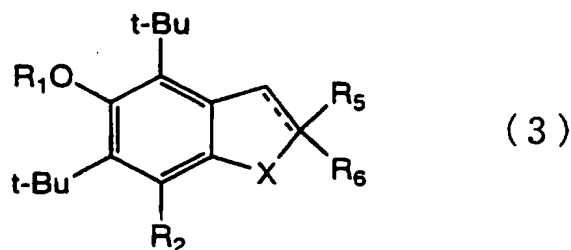
R₅としては、水素原子、メチル基、エチル基、n-プロピル基、i-プロピル基、n-ブチル基、i-ブチル基、s-ブチル基、t-ブチル基、n-ペンチル基、ヒドロキシメチル基、アミノメチル基、N,N-ジメチルアミノメチル基が好ましく、特に、水素原子、メチル基、ヒドロキシメチル基、アミノメチル基、N,N-ジメチルアミノメチル基が好ましい。

R₆としては、水素原子、メチル基、エチル基、n-プロピル基、i-プロピル基、n-ブチル基、i-ブチル基、s-ブチル基、t-ブチル基、n-ペンチル基、ベンジル基、シアノメチル基、メトキシカルボニル基、ピロリジノカルボニル基、2-エトキシカルボニルエチル基、2-エトキシカルボニルエテニル基、3-アミノグアニジノメチル基、N-グアニジノアミノメチル基が好ましく、特に、水素原子、メチル基、n-ペンチル基が好ましい。

R₅ と R₆ が一緒になって形成する環としては、シクロペンチル基、シクロヘキシル基、シクロヘプチル基、シクロオクチル基、テトラヒドロピラニル基、テトラヒドロチオピラニル基、N-メチルピペリジル基が好ましく、特に、シクロペンチル基、シクロヘキシル基、シクロヘプチル基、テトラヒドロピラニル基が好ましい。

n としては、0 または 1 が好ましく、特に、0 が好ましい。

一般式 (1) で表される化合物のうち、好ましいものとして一般式 (3) :



(式中、X は酸素原子または一般式 (2) :



(式中、n は 0 から 2 の整数を示す) の基を表し、

10 R₁ は、水素原子またはアシル基を表し、

R₂ は、水素原子、低級アルキル基、または低級アルケニル基を表し、

R₅ および R₆ は、それぞれ同一でも異なってもよく、水素原子、置換基を有していてもよいアルキル基、置換基を有していてもよいアルケニル基、置換基を有していてもよいアルキニル基、または置換基を有していてもよいアリール基であり、R₆ は、更に、ホルミル基、カルボキシ基、低級アルコキシカルボ

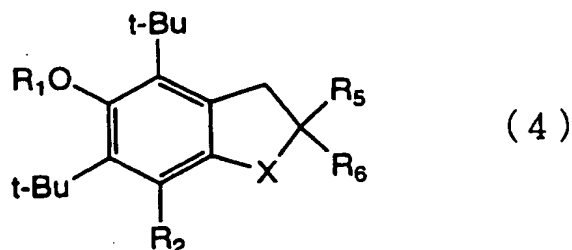
15 ニル基、または置換基を有していてもよいカルバモイル基であるか、または、R₅ と R₆ は、一緒になってシクロアルキル基、または 1 つ以上の酸素原子、硫黄原子あるいはアルキル置換窒素原子を含有する飽和複素環基を形成する、

ただし、X を含む双環が、ベンゾフラン、ベンゾ [b] チオフェン、ベンゾ [b] チオフェン-1-オキシド、またはベンゾ [b] チオフェン-1,1-ジ

20 オキシドの場合は、R₆ は存在しない。) で示される化合物を挙げることができる。

一般式(3)の各置換基の定義および好ましい置換基は一般式(1)の場合と同様である。

また、一般式(1)で表される化合物のうち、別の好ましい化合物として、一般式(4)：



- 5 (式中、Xは、酸素原子または硫黄原子を表し、
 R_1 は、水素原子またはアシル基を表し、
 R_2 は、水素原子、低級アルキル基、または低級アルケニル基を表し、
 R_5 および R_6 は、それぞれ同一でも異なっていてもよく、水素原子、置換基を有していてもよい炭素数1～20のアルキル基、置換基を有していてもよい炭素数2～20のアルケニル基、置換基を有していてもよい炭素数2～20のアルキニル基、または置換基を有していてもよいアリール基であり、 R_6 は、更に、ホルミル基、カルボキシ基、低級アルコキシカルボニル基、または置換基を有していてもよいカルバモイル基であるか、または、
 R_5 と R_6 は、一緒になってシクロアルキル基、または1つ以上の酸素原子、硫黄原子あるいはアルキル置換窒素原子を含有する飽和複素環基を形成する。) 15
 で示される化合物も挙げるができる。

- 一般式(4)の各置換基の定義および好ましい置換基は、一般式(1)の場合に例示したものと同様であるが、更に、 R_6 は、(i)ホルミル基、カルボキシ基、低級アルコキシカルボニル基、カルバモイル基、モノまたはジ低級アルキル置換カルバモイル基、ピロリジノカルボニル基、ピペリジノカルボニル基、ピペラジノカルボニル基、またはモルホリノカルボニル基を表すか、(ii)シアノ基、カルボキシ基、低級アルコキシカルボニル基、カルバモイル基、モノまたはジ低級アルキル置換カルバモイル基、ピロリジノカルボニル基、ピペリジノカルボニル基、ピペラジノカルボニル基、およびモルホリノカルボニル基からな 20

る群から選ばれる 1 または 2 以上の置換基で置換された炭素数 1 ～ 20 のアルキル基を表すか、または (i i i) シアノ基、カルボキシ基、低級アルコキシカルボニル基、カルバモイル基、モノまたはジ低級アルキル置換カルバモイル基、ピロリジノカルボニル基、ピペリジノカルボニル基、ピペラジノカルボニル基、およびモルホリノカルボニル基からなる群から選ばれる 1 または 2 以上の置換基で置換された炭素数 2 ～ 20 のアルケニル基を表すことができる。なお更には、R₆ は、(i) チオウレイド基、3-アミノグアニジノ基、N-グアニジノアミノ基、4-グアニジノフェノキシ基、および 4-(N-グアニジノアミノメチル)フェノキシ基からなる群から選ばれる 1 または 2 以上の置換基で置換された炭素数 1 ～ 20 のアルキル基を表すか、または (i i) チオウレイド基、3-アミノグアニジノ基、N-グアニジノアミノ基、4-グアニジノフェノキシ基、4-(N-グアニジノアミノメチル)フェノキシ基からなる群から選ばれる 1 または 2 以上の置換基で置換された炭素数 2 ～ 20 のアルケニル基を表すことができる。

本発明の一般式 (1) の化合物は不斉中心を有し得るので、光学活性であり得る。本発明は、そのラセミ体のみならず光学活性体自体も包含する。

一般式 (1) の化合物は、その置換基によっては、酸又は塩基と付加塩を形成することができる。従って、本発明は、一般式 (1) の化合物の医薬上許容される塩を包含する。一般式 (1) の化合物の酸付加塩としては、塩酸塩、硫酸塩、硝酸塩、リン酸塩等の無機塩、および酢酸塩、乳酸塩、シュウ酸塩、クエン酸塩、酒石酸塩、p-トルエンスルホン酸塩等の有機酸塩を挙げることができる。また、一般式 (1) の化合物の塩基付加塩としては、ナトリウム塩、カリウム塩、カルシウム塩、アルミニウム塩、アンモニウム塩等の無機の塩基との塩のほか有機アミン塩を挙げることができる。

本発明の目的に適する化合物としては、

4,6-ジ-tert-ブチル-5-ヒドロキシ-2,3-ジヒドロベンゾフラン、
4,6-ジ-tert-ブチル-5-ヒドロキシ-2-メチル-2,3-ジヒドロベンゾフラン、

4,6-ジ-tert-ブチル-5-ヒドロキシ-2,2-ジメチル-2,3-ジヒドロベンゾフラン、

4,6-ジ-*t*-ブチル-2,2-ジエチル-5-ヒドロキシ-2,3-ジヒドロベンゾフラン、

4,6-ジ-*t*-ブチル-2,2-ジ-*n*-プロピル-5-ヒドロキシ-2,3-ジヒドロベンゾフラン、

5 4,6-ジ-*t*-ブチル-2,2-ジ-*n*-ブチル-5-ヒドロキシ-2,3-ジヒドロベンゾフラン、

4,6-ジ-*t*-ブチル-5-ヒドロキシ-2-*n*-オクチルベンゾフラン、

4,6-ジ-*t*-ブチル-5-ヒドロキシ-2-*n*-オクチル-2,3-ジヒドロベンゾフラン、

10 2,4,6-トリ-*t*-ブチル-5-ヒドロキシ-2,3-ジヒドロベンゾフラン、

4,6-ジ-*t*-ブチル-2,2-ジ-*i*-プロピル-5-ヒドロキシ-2,3-ジヒドロベンゾフラン、

15 4,6-ジ-*t*-ブチル-2,2-ジフェニル-5-ヒドロキシ-2,3-ジヒドロベンゾフラン、

4,6-ジ-*t*-ブチル-2,2-ジベンジル-5-ヒドロキシ-2,3-ジヒドロベンゾフラン、

4,6-ジ-*t*-ブチル-2-クロロメチル-5-ヒドロキシ-2,3-ジヒドロベンゾフラン、

20 4,6-ジ-*t*-ブチル-5-ヒドロキシ-2,3-ジヒドロベンゾフラン-2-スピロ-1'-シクロペンタン、

4,6-ジ-*t*-ブチル-5-ヒドロキシ-2,3-ジヒドロベンゾフラン-2-スピロ-1'-シクロヘキサン、

25 4,6-ジ-*t*-ブチル-5-ヒドロキシ-2,3-ジヒドロベンゾフラン-2-スピロ-1'-シクロヘプタン、

4,6-ジ-*t*-ブチル-5-ヒドロキシ-2,3-ジヒドロベンゾフラン-2-スピロ-1'-シクロオクタン、

4,6-ジ-*t*-ブチル-5-ヒドロキシ-2,3-ジヒドロベンゾフラン-2-スピロ-4'-テトラヒドロピラン、

- 5-ヒドロキシ-4,6-ジ-*t*-ブチル-2,2-ジメチル-7-プロピル-
2,3-ジヒドロベンゾフラン、
4,6-ジ-*t*-ブチル-5-ヒドロキシベンゾフラン、
4,6-ジ-*t*-ブチル-5-ヒドロキシ-2-メチルベンゾフラン、
5 2,4,6-トリ-*t*-ブチル-5-ヒドロキシベンゾフラン、
2,6-ジ-*t*-ブチル-3-メチル-4-プロピルオキシフェノール、
4-アリルオキシ-2,6-ジ-*t*-ブチル-3-メチルフェノール、
1,3-ビス(3,5-ジターシャリーブチル-4-ヒドロキシ-2-メチルフェ
ノキシ)プロパン、
10 4,6-ジ-*t*-ブチル-2,2-ジ-*n*-ペンチル-5-ヒドロキシ-2,3-
ジヒドロベンゾフラン、
4,6-ジ-*t*-ブチル-2,2-ジ-*n*-オクチル-5-ヒドロキシ-2,3-
ジヒドロベンゾフラン、
4,6-ジ-*t*-ブチル-2,2-ジ-*n*-ヘプチル-5-ヒドロキシ-2,3-
15 ジヒドロベンゾフラン、
4,6-ジ-*t*-ブチル-2,2-ジ-*n*-ヘキシル-5-ヒドロキシ-2,3-
ジヒドロベンゾフラン、
2,2-ジ-*i*-アミル-4,6-ジ-*t*-ブチル-5-ヒドロキシ-2,3-
ジヒドロベンゾフラン、
20 4,6-ジ-*t*-ブチル-5-ヒドロキシ-2-メチル-2-(4,8,12-
トリメチルトリデカ-3(E),7(E),11-トリエニル)-2,3-ジヒ
ドロベンゾフラン、
4,6-ジ-*t*-ブチル-5-ヒドロキシ-2-メチル-2-(4',8',12'-
トリメチルトリデシル)-2,3-ジヒドロベンゾフラン、
25 4,6-ジ-*t*-ブチル-5-ヒドロキシ-2-(5-ヒドロキシ-4-メチ
ル-3(E)-ペンテニル)-2-メチル-2,3-ジヒドロベンゾフラン、
4,6-ジ-*t*-ブチル-5-ヒドロキシ-2-ヒドロキシメチル-2-メチ
ル-2,3-ジヒドロベンゾフラン、
4,6-ジ-*t*-ブチル-5-ヒドロキシ-2,2-ジ-*n*-ペンチル-2,3

ージヒドロベンゾチオフェン、

4,6-ジー t-ブチル-5-ヒドロキシ-2-メチル-2,3-ジヒドロベン
ゾチオフェン、

5 4,6-ジー t-ブチル-5-ヒドロキシ-2,2-ジメチル-2,3-ジヒド
ロベンゾチオフェン、

4,6-ジー t-ブチル-5-ヒドロキシベンゾ [b] チオフェン、

4,6-ジー t-ブチル-5-ヒドロキシ-2,3-ジヒドロベンゾチオフェン、

4,6-ジー t-ブチル-5-ヒドロキシ-2,2-ジエチル-2,3-ジヒド
ロベンゾチオフェン、

10 4,6-ジー t-ブチル-5-ヒドロキシ-2,2-ジー n-プロピル-2,3
ージヒドロベンゾチオフェン、

4,6-ジー t-ブチル-5-ヒドロキシ-2,2-ジー i-プロピル-2,3
ージヒドロベンゾチオフェン、

15 4,6-ジー t-ブチル-5-ヒドロキシ-2,2-ジー n-ブチル-2,3-
ジヒドロベンゾチオフェン、

4,6-ジー t-ブチル-5-ヒドロキシ-2,2-ジー i-アミル-2,3-
ジヒドロベンゾチオフェン、

4,6-ジー t-ブチル-5-ヒドロキシ-2,2-ジー n-ヘキシル-2,3
ージヒドロベンゾチオフェン、

20 4,6-ジー t-ブチル-5-ヒドロキシ-2,2-ジー n-ヘプチル-2,3
ージヒドロベンゾチオフェン、

4,6-ジー t-ブチル-5-ヒドロキシ-2,2-ジー n-オクチル-2,3
ージヒドロベンゾチオフェン、

25 4,6-ジー t-ブチル-5-ヒドロキシ-2,2-ジフェニル-2,3-ジヒ
ドロベンゾチオフェン、

4,6-ジー t-ブチル-5-ヒドロキシ-2,2-ジベンジル-2,3-ジヒ
ドロベンゾチオフェン、

4,6-ジー t-ブチル-5-ヒドロキシ-2-メチル-2-(4,8,12-
トリメチルトリデカ-3(E),7(E),11-トリエニル)-2,3-ジヒ

ドロベンゾチオフェン、

4,6-ジ-*t*-ブチル-5-ヒドロキシ-2-メチル-2-(4,8,12-トリメチルトリデシル)-2,3-ジヒドロベンゾチオフェン、

5 4,6-ジ-*t*-ブチル-5-ヒドロキシ-2-*n*-オクチル-2,3-ジヒドロベンゾチオフェン、

2,4,6-トリ-*t*-ブチル-5-ヒドロキシ-2,3-ジヒドロベンゾチオフェン、

4,6-ジ-*t*-ブチル-5-ヒドロキシ-2,2-ジメチル-7-*n*-プロピル-2,3-ジヒドロベンゾチオフェン、

10 4,6-ジ-*t*-ブチル-5-ヒドロキシ-2,3-ジヒドロベンゾチオフェン-2-スピロ-1'-シクロペンタン、

4,6-ジ-*t*-ブチル-5-ヒドロキシ-2,3-ジヒドロベンゾチオフェン-2-スピロ-1'-シクロヘキサン、

15 4,6-ジ-*t*-ブチル-5-ヒドロキシ-2,3-ジヒドロベンゾチオフェン-2-スピロ-1'-シクロヘプタン、

4,6-ジ-*t*-ブチル-5-ヒドロキシ-2,3-ジヒドロベンゾチオフェン-2-スピロ-1'-シクロオクタン、

4,6-ジ-*t*-ブチル-2-メチル-5-ヒドロキシベンゾ [b] チオフェン、2,4,6-トリ-*t*-ブチル-5-ヒドロキシベンゾ [b] チオフェン、

20 4,6-ジ-*t*-ブチル-2-*n*-オクチル-5-ヒドロキシベンゾ [b] チオフェン、

4,6-ジ-*t*-ブチル-5-ヒドロキシ-2-(*N,N*-ジメチルアミノメチル)-2-メチル-2,3-ジヒドロベンゾチオフェン、

25 4,6-ジ-*t*-ブチル-5-ヒドロキシ-2-ヒドロキシメチル-2-メチル-2,3-ジヒドロベンゾチオフェン、

4,6-ジ-*t*-ブチル-5-ヒドロキシ-2-メチル-2-(4,8-ジメチル-ノナ-3 (E), 7-ジエニル)-2,3-ジヒドロベンゾチオフェン、

4,6-ジ-*t*-ブチル-5-ヒドロキシ-2-メチル-2-(4,8-ジメチル-ノニル)-2,3-ジヒドロベンゾチオフェン、

4,6-ジ-*t*-ブチル-5-ヒドロキシ-2,3-ジヒドロベンゾフラン-2-スピロ-4'-テトラヒドロチオピラン、

4,6-ジ-*t*-ブチル-5-ヒドロキシ-2,3-ジヒドロベンゾチオフェン-2-スピロ-4'-テトラヒドロピラン、

5 2-アミノメチル-4,6-ジ-*t*-ブチル-5-ヒドロキシ-2-メチル-2,3-ジヒドロベンゾフラン、

4,6-ジ-*t*-ブチル-2-シアノメチル-5-ヒドロキシ-2-メチル-2,3-ジヒドロベンゾフラン、

10 4,6-ジ-*t*-ブチル-5-ヒドロキシ-2-メチル-2,3-ジヒドロベンゾフラン-2-カルボン酸、

4,6-ジ-*t*-ブチル-5-ヒドロキシ-2-メトキシカルボニル-2-メチル-2,3-ジヒドロベンゾフラン、

1- (4,6-ジ-*t*-ブチル-5-ヒドロキシ-2-メチル-2,3-ジヒドロベンゾフラン-2-カルボニル) ピロリジン、

15 エチル 3- (4,6-ジ-*t*-ブチル-5-ヒドロキシ-2-メチル-2,3-ジヒドロベンゾフラン-2-イル) -2-プロペネート、

エチル 3- (4,6-ジ-*t*-ブチル-5-ヒドロキシ-2-メチル-2,3-ジヒドロベンゾフラン-2-イル) プロパネート、

20 6- (4,6-ジ-*t*-ブチル-5-ヒドロキシ-2-メチル-2,3-ジヒドロベンゾフラン-2-イル) -5-ヘキセン酸、

6- (4,6-ジ-*t*-ブチル-5-ヒドロキシ-2-メチル-2,3-ジヒドロベンゾフラン-2-イル) ヘキササン酸、

4,6-ジ-*t*-ブチル-5-ヒドロキシ-2,3-ジヒドロベンゾフラン-2-スピロ-4'- (1'-メチルピペリジン) 、

25 1- [(4,6-ジ-*t*-ブチル-5-ヒドロキシ-2-メチル-2,3-ジヒドロベンゾフラン-2-イル) メチル] チオウレア、

1-アミノ-3- [(4,6-ジ-*t*-ブチル-5-ヒドロキシ-2-メチル-2,3-ジヒドロベンゾフラン-2-イル) メチル] グアニジン、

4,6-ジ-*t*-ブチル-5-ヒドロキシ-2-メチル-2- (4-ニトロフェ

ノキシメチル) - 2,3-ジヒドロベンゾフラン、

2-(4-アミノフェノキシメチル) - 4,6-ジ-tert-ブチル-5-ヒドロキシ-2-メチル-2,3-ジヒドロベンゾフラン、

5 1-(4-[(4,6-ジ-tert-ブチル-5-ヒドロキシ-2-メチル-2,3-ジヒドロベンゾフラン-2-イル)メトキシ]フェニル)グアニジン、

1-(4-[(4,6-ジ-tert-ブチル-5-ヒドロキシ-2-メチル-2,3-ジヒドロベンゾフラン-2-イル)メトキシ]ベンジリデンアミノ)グアニジン、

10 1-(4-[(4,6-ジ-tert-ブチル-5-ヒドロキシ-2-メチル-2,3-ジヒドロベンゾフラン-2-イル)メトキシ]ベンジルアミノ)グアニジン、

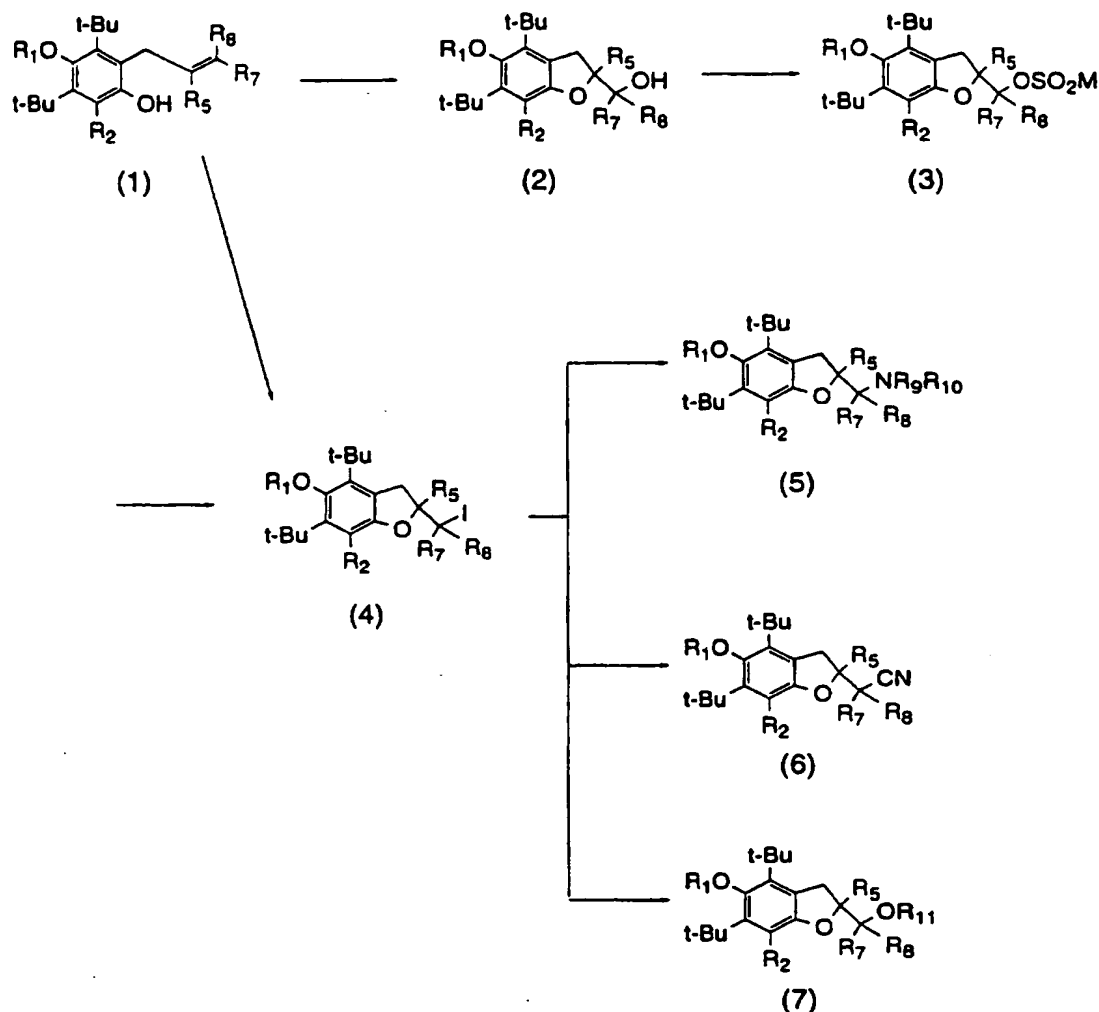
1-[(4,6-ジ-tert-ブチル-5-ヒドロキシ-2-メチル-2,3-ジヒドロベンゾフラン-2-イル)メチルアミノ]グアニジン

などが挙げられる。

15 本発明に用いられる一般式(1)で表される化合物の一部のものは、たとえば特開平6-206842号公報および特開平7-330759号公報記載の方法に従って合成することができる。

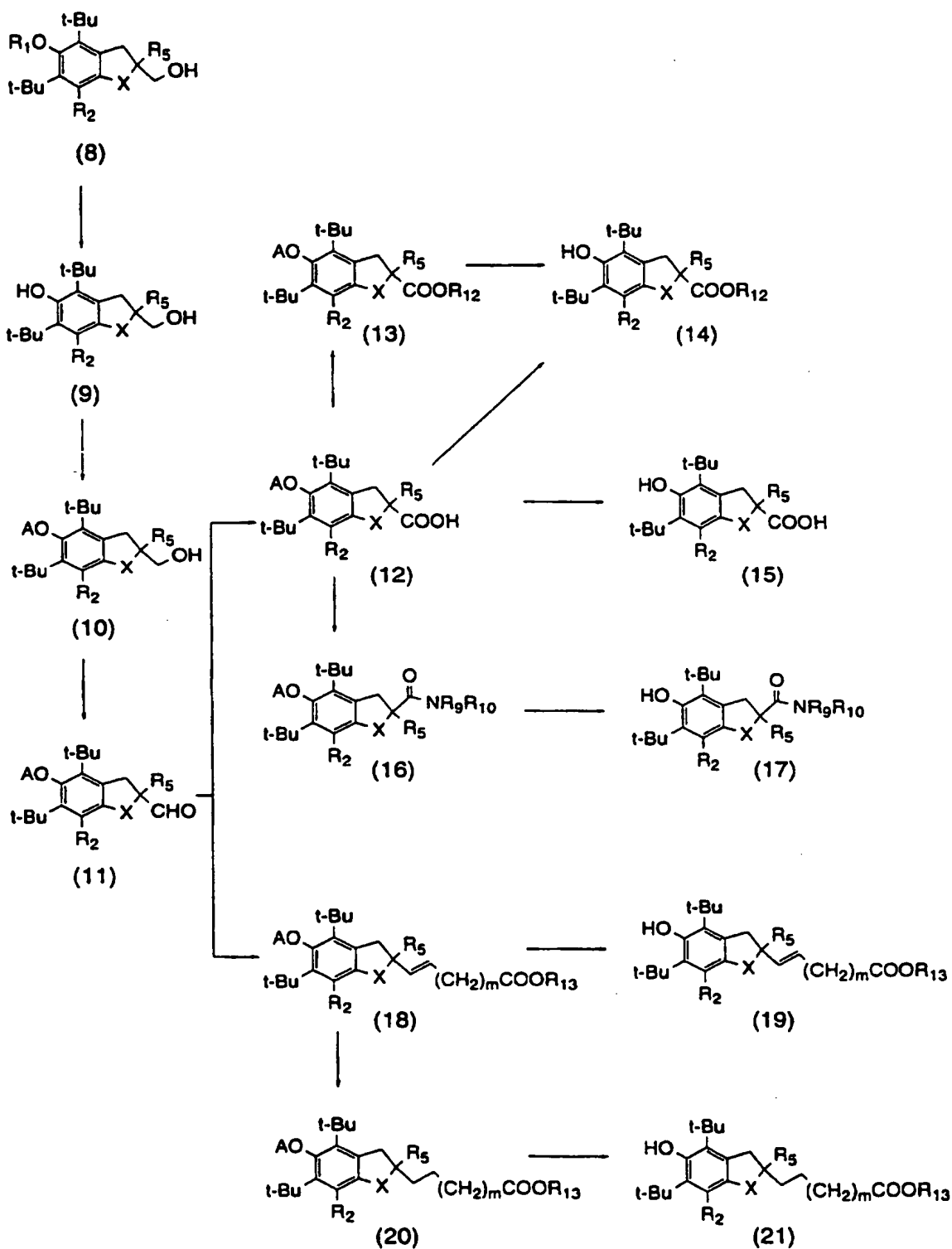
また、本発明の化合物のうち、一部のものは、たとえば以下のようにして合成できる。

(方法 A)



(式中、 R_1 は、水素原子またはアシル基を表し、 R_2 は、水素原子、低級アルキル基、または低級アルケニル基を表し、 R_5 、 R_7 、および R_8 は、それぞれ同一でも異なってもよく、水素原子、置換基を有していてもよいアルキル基、または置換基を有していてもよいアルケニル基を表し、 R_9 および R_{10} は、それぞれ同一でも異なってもよく、水素原子、低級アルキル基、または低級アルケニル基を表すか、または、 R_9 と R_{10} が一緒になって1つ以上の酸素原子、硫黄原子、窒素原子などのヘテロ原子を含んでもよい5～8員環の含窒素複素環を形成してもよく、 R_{11} は、水素原子、アシル基、低級アルキル基、低級アルケニル基、または置換基を有していてもよいアリール基を表す。)

(方法 B)



(式中、 R_1 、 R_2 、 R_5 、 R_9 、および R_{10} は前記と同一の意味を表し、 A は、たとえば、トリメチルシリル基などの保護基を表し、 X は、酸素原子または硫黄原子を表し、 R_{12} は、置換基を有していてもよいアルキル基、置換基を有していてもよいアルケニル基、置換基を有していてもよいアルキニル基、または置換基を有していてもよいアリール基を表し、 R_{13} は、水素原子、置換基を有していてもよいアルキル基、置換基を有していてもよいアルケニル基、置換基を有していてもよいアルキニル基、または置換基を有していてもよいアリール基を表し、 m は、0～18の整数を表す。)

方法Aにおいて、式(4)の化合物を得る反応は、特開平7-330759号公報に記載された方法で得られる式(1)の化合物をジエチルエーテル等と水との混合溶媒中、ヨウ素、および炭酸水素ナトリウム等の塩基存在下、室温にて反応させることにより行う。また式(4)の化合物は式(1)の化合物をクロロホルム等の溶媒中でメタクロロ過安息香酸と反応させた後、ジクロロメタン等の溶媒中でトリエチルアミン等の塩基存在下、メタンスルホニルクロリドと反応させ式(3)の化合物に導き、これを N,N -ジメチルホルムアミド等の溶媒中でヨウ化ナトリウムと反応させることによっても得られる。

式(4)の化合物から以下の3つの方法に従って、各種誘導体へと導くことができる。即ち、

1. 式(4)の化合物を N,N -ジメチルホルムアミド等の溶媒中、炭酸カリウム等の塩基存在下、アンモニア、一級アミン、二級アミン等のアルキルアミンと室温にて反応させる、またはフタルイミドカリウムと反応させることにより式(5)の化合物を得る。

2. 式(4)の化合物を N,N -ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド等の溶媒中、青酸カリウム等と反応させることにより式(6)の化合物を得る。

3. 式(4)の化合物を N,N -ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、ヘキサメチルホスホリクトリアミド等の溶媒中、酢酸ナトリウム等のカルボン酸アルカリ金属塩等と反応させる、または水素化ナトリウム等の塩基存在下、アルキルアルコール、フェノール類と反応させることにより式(7)の化合物を得る。

方法Bにおいて、前記の方法A、あるいは特開平7-330759号公報に記載された方法により得られる化合物(8)を、テトラヒドロフラン、ヘキサンなどの溶媒中で水素化アルミニウムリチウム、または水素化ジイソブチルアルミニウムと反応させることにより式(9)の化合物が得られる。式(9)の化合物を2,6-ルチジン等の塩基存在下トリメチルシリルトリフルオロメタンスルホネートと反応させ式(10)の化合物を得る。式(10)の化合物をジメチルスルホキシド、塩化オキザリル等を組み合わせた酸化剤を用いて酸化することにより式(11)の化合物を得る。式(11)の化合物から以下の5つの方法に従って、各種誘導体へと導くことができる。即ち、

1. 式(11)の化合物をt-ブチルアルコール等とリン酸二水素ナトリウム水溶液の混合溶媒中で亜塩素酸ナトリウムにて酸化し式(12)の化合物を得る。式(12)の化合物をテトラヒドロフラン等の溶媒中でテトラ-n-ブチルアンモニウムフルオライド等を作用させ脱保護することにより式(15)の化合物を得る。

2. 式(12)の化合物をアルキルアルコール中で塩化水素触媒を作用させることにより式(14)の化合物を得る。また、式(12)の化合物をN,N-ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、ヘキサメチルホスホリクトリアミド等の溶媒中で水素化ナトリウム等の塩基存在下ハロゲン化アルキルを作用させ、式(13)の化合物を得た後、これをテトラヒドロフラン等の溶媒中でテトラ-n-ブチルアンモニウムフルオライド等を作用させ脱保護することにより式(14)の化合物を得ることもできる。

3. 式(12)の化合物をジクロロメタン等の溶媒中で、ベンゾトリアゾール-1-イルオキシトリス(ジメチルアミノ)ホスホニウムヘキサフルオロホスフェート等の縮合剤存在下、一級アミン、二級アミン等のアルキルアミンと室温にて反応させることにより式(16)の化合物を得た後、これをテトラヒドロフラン等の溶媒中でテトラ-n-ブチルアンモニウムフルオライド等を作用させ脱保護することにより式(17)の化合物を得る。

4. 式(11)の化合物をテトラヒドロフラン等の溶媒中でWittig試薬またはHornner-Emonsの試薬と反応させ式(18)の化合物を得る。

式(18)の化合物をテトラヒドロフラン等の溶媒中でテトラ-*n*-ブチルアンモニウムフルオライド等を作用させ脱保護することにより式(19)の化合物を得る。

5 5. 式(18)の化合物を酢酸エチル等の溶媒中でパラジウム等の遷移金属触媒存在下接触還元することによって式(20)の化合物を得る。式(20)の化合物をテトラヒドロフラン等の溶媒中でテトラ-*n*-ブチルアンモニウムフルオライド等を作用させ脱保護することにより式(21)の化合物を得る。

10 本発明の腎疾患治療薬は、有効成分である一般式(1)で表される化合物に、生理的に無害な固体または液体の製剤担体を配合した種々の医薬組成物として使用することができる。この医薬組成物は、投与方法に応じた各種の製剤形態に調製され使用される。製剤形態としては、錠剤、顆粒剤、丸剤、カプセル剤、水剤、シロップ剤、懸濁剤、乳濁剤または注射剤が挙げられる。製剤担体として、通常用いられる賦形剤、結合剤、崩壊剤、滑沢剤、被覆剤、溶解補助剤、乳化剤、懸濁化剤、安定化剤または溶剤を使用することができる。本発明の医薬組成物に含
15 まれる一般式(1)で表される有効成分の量は、一般に0.01~99重量%、好ましくは0.1~90重量%である。

本発明の一般式(1)で表される化合物ならびに上に述べた医薬組成物は、経口投与、静注などの非経口投与、徐放性製剤による徐放性投与などにより使用することができる。

20 また、本発明に従い、慢性腎不全、糖尿病性腎症、糸球体腎炎、免疫複合体腎炎、急性腎不全、シスプラチンなどの白金錯体系制癌剤やゲンタマイシンなどの薬剤による腎障害、パラコートなどの農薬による腎障害、尿毒症などの各種腎疾患治療および臓器保存に必要とされる一般式(1)で表される化合物の実際の投与量は、患者の年齢、症状の重篤度、投与経路などに依存し、一般に許容される
25 有効な一日用量は成人に対し、例えば1~1000mg、好ましくは10~500mgである。このような用量を治療を必要とする患者に一日につき1回~3回に分けて投与することが好ましい。

さらに、本発明の臓器保存剤の使用対象とされる臓器は、ヒトおよび動物のあらゆる臓器であり、たとえば、ヒトおよび動物の脳、心臓、腎臓、脾臓、肺、肝

臓、および骨髓細胞などを挙げる事ができる。対象臓器としては、腎臓がより好適である。本発明の薬剤は、臓器移植時に臓器提供者（ドナー）より摘出された臓器の保存において、その臓器の障害を最小限に食い止めるために、保存液中又は灌流液中に添加して使用することができる。また、本発明の臓器保存剤を使用すれば、摘出臓器の劣化を抑制することができ、移植後まで臓器の機能を維持することが可能である。

本発明に従い、臓器保存に必要とされる一般式（１）で表される化合物の保存液としての使用は、一般に許容される有効な一日用量、例えば１～１０００ｍｇを、例えば、０．１～１００００ｍｇ／Ｌの濃度で保存液に溶解して使用するのが好ましい。

以下に、実施例および試験例１～４により、本発明をさらに説明するが、本発明はこれらに限定されるものではない。

実施例

〔実施例１〕から〔実施例４６〕の化合物を特開平６－２０６８４２号公報記載の方法により合成した。

〔実施例１〕

４，６－ジ－ｔ－ブチル－５－ヒドロキシ－２，３－ジヒドロベンゾフラン

〔実施例２〕

４，６－ジ－ｔ－ブチル－５－ヒドロキシ－２－メチル－２，３－ジヒドロベンゾフラン

〔実施例３〕

５－アセトキシ－４，６－ジ－ｔ－ブチル－２，２－ジメチル－２，３－ジヒドロベンゾフラン

〔実施例４〕

４，６－ジ－ｔ－ブチル－５－ヒドロキシ－２，２－ジメチル－２，３－ジヒドロベンゾフラン

〔実施例５〕

５－アセトキシ－４，６－ジ－ｔ－ブチル－２，２－ジエチル－２，３－ジヒド

ロベンゾフラン

〔実施例 6〕

4,6-ジ-*t*-ブチル-2,2-ジエチル-5-ヒドロキシ-2,3-ジヒドロベンゾフラン

5 〔実施例 7〕

4,6-ジ-*t*-ブチル-2,2-ジ-*n*-プロピル-5-ヒドロキシ-2,3-ジヒドロベンゾフラン

〔実施例 8〕

10 4,6-ジ-*t*-ブチル-2,2-ジ-*n*-ブチル-5-ヒドロキシ-2,3-ジヒドロベンゾフラン

〔実施例 9〕

5-アセトキシ-4,6-ジ-*t*-ブチル-2-(1-オクテニル)ベンゾフラン

〔実施例 10〕

15 5-アセトキシ-4,6-ジ-*t*-ブチル-2-*n*-オクチルベンゾフラン

〔実施例 11〕

4,6-ジ-*t*-ブチル-5-ヒドロキシ-2-*n*-オクチルベンゾフラン

〔実施例 12〕

20 4,6-ジ-*t*-ブチル-5-ヒドロキシ-2-*n*-オクチル-2,3-ジヒドロベンゾフラン

〔実施例 13〕

2,4,6-トリ-*t*-ブチル-5-ヒドロキシ-2,3-ジヒドロベンゾフラン

〔実施例 14〕

25 4,6-ジ-*t*-ブチル-2,2-ジ-*i*-プロピル-5-ヒドロキシ-2,3-ジヒドロベンゾフラン

〔実施例 15〕

4,6-ジ-*t*-ブチル-2,2-ジフェニル-5-ヒドロキシ-2,3-ジヒドロベンゾフラン

〔実施例 16〕

4,6-ジ-*t*-ブチル-2,2-ジベンジル-5-ヒドロキシ-2,3-ジヒドロベンゾフラン

〔実施例 17〕

5 4,6-ジ-*t*-ブチル-2-クロロメチル-5-ヒドロキシ-2,3-ジヒドロベンゾフラン

〔実施例 18〕

4,6-ジ-*t*-ブチル-5-ヒドロキシ-2,3-ジヒドロベンゾフラン-2-スピロ-1'-シクロペンタン

10 〔実施例 19〕

4,6-ジ-*t*-ブチル-5-ヒドロキシ-2,3-ジヒドロベンゾフラン-2-スピロ-1'-シクロヘキサン

〔実施例 20〕

15 4,6-ジ-*t*-ブチル-5-ヒドロキシ-2,3-ジヒドロベンゾフラン-2-スピロ-1'-シクロヘプタン

〔実施例 21〕

4,6-ジ-*t*-ブチル-5-ヒドロキシ-2,3-ジヒドロベンゾフラン-2-スピロ-1'-シクロオクタン

〔実施例 22〕

20 4,6-ジ-*t*-ブチル-5-ヒドロキシ-2,3-ジヒドロベンゾフラン-2-スピロ-4'-テトラヒドロピラン

〔実施例 23〕

4-アセトキシ-3,5-ジ-*t*-ブチル-1-(2-メチル-2-プロペニルオキシ)-2-プロピルベンゼン

25 〔実施例 24〕

5-アセトキシ-4,6-ジ-*t*-ブチル-2,2-ジメチル-7-プロピル-2,3-ジヒドロベンゾフラン

〔実施例 25〕

5-ヒドロキシ-4,6-ジ-*t*-ブチル-2,2-ジメチル-7-プロピル-

2.3-ジヒドロベンゾフラン

〔実施例26〕

5-アセトキシ-4,6-ジ-*t*-ブチルベンゾフラン

〔実施例27〕

5 4,6-ジ-*t*-ブチル-5-ヒドロキシベンゾフラン

〔実施例28〕

4,6-ジ-*t*-ブチル-5-ヒドロキシ-2-メチルベンゾフラン

〔実施例29〕

2,4,6-トリ-*t*-ブチル-5-ヒドロキシベンゾフラン

10 〔実施例30〕

1-アセトキシ-2,6-ジ-*t*-ブチル-3-メチル-4-プロピルオキシ
ベンゼン

〔実施例31〕

2,6-ジ-*t*-ブチル-3-メチル-4-プロピルオキシフェノール

15 〔実施例32〕

1-アセトキシ-4-アリルオキシ-2,6-ジ-*t*-ブチル-3-メチルベ
ンゼン

〔実施例33〕

4-アリルオキシ-2,6-ジ-*t*-ブチル-3-メチルフェノール

20 〔実施例34〕

1,3-ビス(4-アセトキシ-3,5-ジ-*t*-ブチル-2-メチルフェノキ
シ)プロパン

〔実施例35〕

1,3-ビス(3,5-ジ-*t*-ブチル-4-ヒドロキシ-2-メチルフェノキ
シ)プロパン

25

〔実施例36〕

4,6-ジ-*t*-ブチル-2,2-ジ-*n*-ペンチル-5-ヒドロキシ-2,3-
ジヒドロベンゾフラン

〔実施例37〕

4,6-ジ-*t*-ブチル-2,2-ジ-*n*-オクチル-5-ヒドロキシ-2,3-ジヒドロベンゾフラン

〔実施例38〕

5 4,6-ジ-*t*-ブチル-2,2-ジ-*n*-ヘプチル-5-ヒドロキシ-2,3-ジヒドロベンゾフラン

〔実施例39〕

4,6-ジ-*t*-ブチル-2,2-ジ-*n*-ヘキシル-5-ヒドロキシ-2,3-ジヒドロベンゾフラン

〔実施例40〕

10 5-アセトキシ-2,2-ジ-*i*-アミル-4,6-ジ-*t*-ブチル-2,3-ジヒドロベンゾフラン

〔実施例41〕

2,2-ジ-*i*-アミル-4,6-ジ-*t*-ブチル-5-ヒドロキシ-2,3-ジヒドロベンゾフラン

15 〔実施例42〕

5-アセトキシ-4,6-ジ-*t*-ブチル-2-メチル-2-(4,8,12-トリメチルトリデカ-3(E),7(E),11-トリエニル)-2,3-ジヒドロベンゾフラン

〔実施例43〕

20 4,6-ジ-*t*-ブチル-5-ヒドロキシ-2-メチル-2-(4,8,12-トリメチルトリデカ-3(E),7(E),11-トリエニル)-2,3-ジヒドロベンゾフラン

〔実施例44〕

25 4,6-ジ-*t*-ブチル-5-ヒドロキシ-2-メチル-2-(4',8',12'-トリメチルトリデシル)-2,3-ジヒドロベンゾフラン

〔実施例45〕

5-アセトキシ-4,6-ジ-*t*-ブチル-2-(5-ヒドロキシ-4-メチル-3(E)-ペンテニル)-2-メチル-2,3-ジヒドロベンゾフラン

〔実施例46〕

4,6-ジ-*t*-ブチル-5-ヒドロキシ-2-(5-ヒドロキシ-4-メチル-3(E)-ペンテニル)-2-メチル-2,3-ジヒドロベンゾフラン

〔実施例47〕

5 5-アセトキシ-4,6-ジ-*t*-ブチル-2-ヒドロキシメチル-2-メチル-2,3-ジヒドロベンゾフラン

特開平7-330759号公報に従って合成した4-アセトキシ-3,5-ジ-*t*-ブチル-2-(2-メチル-2-プロペニル)フェノール10.0gをクロロホルム200mlに溶かし、メタクロロ過安息香酸11.0gを加え一昼夜加熱還流した。冷却後、反応液に飽和チオ硫酸ナトリウム水溶液を加えクロロホルムで抽出、有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後濃縮した。濃縮物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(25%酢酸エチル含有*n*-ヘキサン)にて精製したところ、5-アセトキシ-4,6-ジ-*t*-ブチル-2-ヒドロキシメチル-2-メチル-2,3-ジヒドロベンゾフラン(回転異性体混合物)が無色油状物質として7.3g(収率70%)得られた。

15 ^1H NMR (270MHz, CDCl_3)

δ ppm: 1.30 (s, 9H), 1.37 (s, 9H), 1.38 (s, 1.5H), 1.45 (s, 1.5H), 2.30 (s, 3H), 3.06 (d, 0.5H, $J=15.5\text{Hz}$), 3.16 (d, 0.5H, $J=15.5\text{Hz}$), 3.38 (d, 0.5H, $J=15.5\text{Hz}$), 3.52 (d, 0.5H, $J=15.5\text{Hz}$), 3.58-3.72 (m, 2H), 6.75 (s, 0.5H), 6.76 (s, 0.5H)

Mass: 334 (M^+)

〔実施例48〕

4,6-ジ-*t*-ブチル-5-ヒドロキシ-2-ヒドロキシメチル-2-メチル-2,3-ジヒドロベンゾフラン

25 窒素雰囲気下リチウムアルミニウムヒドリド114mgをテトラヒドロフラン3mlに懸濁させた溶液に、5-アセトキシ-4,6-ジ-*t*-ブチル-2-ヒドロキシメチル-2-メチル-2,3-ジヒドロベンゾフラン500mgのテトラヒドロフラン7ml溶液を滴下した。2時間加熱還流した後、室温に戻し酢酸エチルを滴下し10%塩酸を加え酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸マグ

ネシウムで乾燥後濃縮し、濃縮物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（20%酢酸エチル含有n-ヘキサン）にて精製したところ、4,6-ジ-tert-ブチル-5-ヒドロキシ-2-ヒドロキシメチル-2-メチル-2,3-ジヒドロベンゾフランが白色固体として320mg（収率73%）得られた。

5 融点：126-128℃

^1H NMR (270MHz, CDCl_3)

δ ppm: 1.38 (s, 3H), 1.40 (s, 9H), 1.49 (s, 9H),
2.04 (bs, 1H), 3.14 (d, 1H, $J=15.5\text{Hz}$), 3.45 (d, 1
10 H, $J=15.5\text{Hz}$), 3.59 (d, 2H, $J=1.65\text{Hz}$), 4.74 (s, 1
H), 6.65 (s, 1H)

IR (cm^{-1}): 3648, 3448, 2960

Mass: 292 (M^+)

〔実施例49〕から〔実施例67〕の化合物を特開平7-330759号公報記載の方法により合成した。

15 〔実施例49〕

5-アセトキシ-4,6-ジ-tert-ブチル-2,2-ジ-n-ペンチル-2,3-ジヒドロベンゾチオフェン

〔実施例50〕

4,6-ジ-tert-ブチル-5-ヒドロキシ-2,2-ジ-n-ペンチル-2,3-
20 -ジヒドロベンゾチオフェン

〔実施例51〕

4,6-ジ-tert-ブチル-5-ヒドロキシ-2-メチル-2,3-ジヒドロベン
ゾチオフェン

〔実施例52〕

25 4,6-ジ-tert-ブチル-5-ヒドロキシ-2,2-ジメチル-2,3-ジヒド
ロベンゾチオフェン

〔実施例53〕

5-アセトキシ-4,6-ジ-tert-ブチルベンゾ[b]チオフェン

〔実施例54〕

4,6-ジ-*t*-ブチル-5-ヒドロキシベンゾ [b] チオフェン

〔実施例 55〕

5-アセトキシ-4,6-ジ-*t*-ブチルベンゾ [b] チオフェン-1,1-ジ
オキシド

5 〔実施例 56〕

5-アセトキシ-4,6-ジ-*t*-ブチル-2,3-ジヒドロベンゾチオフェン
-1,1-ジオキシド

〔実施例 57〕

4,6-ジ-*t*-ブチル-5-ヒドロキシ-2,3-ジヒドロベンゾチオフェン

10 〔実施例 58〕

4,6-ジ-*t*-ブチル-5-ヒドロキシ-2,3-ジヒドロベンゾチオフェン
-2-スピロ-1'-シクロヘキサン

〔実施例 59〕

5-アセトキシ-4,6-ジ-*t*-ブチル-2-ヨードメチル-2-メチル-
15 2,3-ジヒドロベンゾチオフェン

〔実施例 60〕

5-アセトキシ-4,6-ジ-*t*-ブチル-2-(*N,N*-ジメチルアミノメチ
ル)-2-メチル-2,3-ジヒドロベンゾチオフェン

〔実施例 61〕

20 4,6-ジ-*t*-ブチル-5-ヒドロキシ-2-(*N,N*-ジメチルアミノメチ
ル)-2-メチル-2,3-ジヒドロベンゾチオフェン

〔実施例 62〕

5-アセトキシ-2-アセトキシメチル-4,6-ジ-*t*-ブチル-2-メチ
ル-2,3-ジヒドロベンゾチオフェン

25 〔実施例 63〕

4,6-ジ-*t*-ブチル-5-ヒドロキシ-2-ヒドロキシメチル-2-メチ
ル-2,3-ジヒドロベンゾチオフェン

〔実施例 64〕

4,6-ジ-*t*-ブチル-5-ヒドロキシ-2-メチル-2-(4,8-ジメチ

ルーノナー 3 (E), 7-ジエニル) - 2,3-ジヒドロベンゾチオフェン

[実施例 65]

4,6-ジ-*t*-ブチル-5-ヒドロキシ-2-メチル-2-(4,8-ジメチルノニル) - 2,3-ジヒドロベンゾチオフェン

5 [実施例 66]

4,6-ジ-*t*-ブチル-5-ヒドロキシ-2-メチル-2-(4,8,12-トリメチルトリデカ-3 (E), 7 (E), 11-トリエニル) - 2,3-ジヒドロベンゾチオフェン

[実施例 67]

10 4,6-ジ-*t*-ブチル-5-ヒドロキシ-2-メチル-2-(4,8,12-トリメチルトリデシル) - 2,3-ジヒドロベンゾチオフェン

[実施例 68]

4,6-ジ-*t*-ブチル-5-ヒドロキシ-2,3-ジヒドロベンゾフラン-2-スピロ-4'-テトラヒドロチオピラン

15 特開平 6-206842 号公報記載の方法により、4,6-ジ-*t*-ブチル-5-ヒドロキシ-2,3-ジヒドロベンゾフラン-2-スピロ-4'-テトラヒドロチオピランを合成した。

融点: 209.2°C

^1H NMR (270 MHz, CDCl_3)

20 δ ppm: 1.41 (s, 9H), 1.48 (s, 9H), 1.77-1.94 (m, 2H), 2.09-2.21 (m, 2H), 2.45-2.58 (m, 2H), 2.98-3.12 (m, 2H), 3.18 (s, 2H), 4.73 (s, 1H), 6.66 (s, 1H)

IR (cm^{-1}): 3628, 2936

25 Mass: 334 (M^+)

[実施例 69]

4,6-ジ-*t*-ブチル-5-ヒドロキシ-2,3-ジヒドロベンゾチオフェン-2-スピロ-4'-テトラヒドロピラン

特開平 7-330759 号公報記載の方法により、4,6-ジ-*t*-ブチル-

5-ヒドロキシ-2,3-ジヒドロベンゾチオフエン-2-スピロ-4'-テトラヒドロピランを合成した。

^1H NMR (270MHz, CDCl_3)

δ ppm: 1.40 (s, 9H), 1.53 (s, 9H), 1.87-1.92 (m, 4H), 3.38 (s, 2H), 3.61-3.70 (m, 2H), 3.86-3.91 (m, 2H), 5.15 (s, 1H), 6.98 (s, 1H) Mass: 334 (M^+)

[実施例70]

2-アミノメチル-4,6-ジ-*t*-ブチル-5-ヒドロキシ-2-メチル-2,3-ジヒドロベンゾフラン

1) 5-アセトキシ-4,6-ジ-*t*-ブチル-2-メタンスルホニルオキシメチル-2-メチル-2,3-ジヒドロベンゾフランの合成

実施例47で合成した5-アセトキシ-4,6-ジ-*t*-ブチル-2-ヒドロキシメチル-2-メチル-2,3-ジヒドロベンゾフラン0.5gをジクロロメタン50mlに溶かし、トリエチルアミン0.18gおよびメタンスルホニルクロリド0.2gを加え室温で一昼夜攪拌した。次いで反応液に水を加え酢酸エチルで抽出、有機層を10%塩酸、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後濃縮した。濃縮物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(33%酢酸エチル含有*n*-ヘキサン)にて精製したところ、5-アセトキシ-4,6-ジ-*t*-ブチル-2-メタンスルホニルオキシメチル-2-メチル-2,3-ジヒドロベンゾフラン(回転異性体の混合物)が無色油状物質として0.55g(収率89%)得られた。

^1H NMR (270MHz, CDCl_3)

δ ppm: 1.29 (s, 4.5H), 1.30 (s, 4.5H), 1.37 (s, 9H), 1.48 (s, 1.5H), 1.54 (s, 1.5H), 2.30 (s, 1.5H), 2.31 (s, 1.5H), 2.92 (s, 1.5H), 3.04 (s, 1.5H), 3.16 (d, 0.5H, $J=15.8\text{Hz}$), 3.27 (d, 0.5H, $J=15.8\text{Hz}$), 3.42 (d, 0.5H, $J=15.8\text{Hz}$), 3.49 (d, 0.5H, $J=15.8\text{Hz}$), 4.16-4.30 (m, 2H), 6.74 (s, 0.5H), 6.76

(s, 0.5 H)

Mass : 412 (M⁺)

2) 5-アセトキシ-4,6-ジ-*t*-ブチル-2-ヨードメチル-2-メチル-2,3-ジヒドロベンゾフランの合成

5 5-アセトキシ-4,6-ジ-*t*-ブチル-2-メタンスルホニルオキシメチル-2-メチル-2,3-ジヒドロベンゾフラン 0.55 g を N,N-ジメチルホルムアミド 10 ml に溶かし、ヨウ化ナトリウム 3.0 g を加え一昼夜加熱還流した。冷却後、水を加え酢酸エチルで抽出、有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後濃縮した。濃縮物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (10% 酢酸エチル含有 *n*-ヘキサン) にて精製したところ、5-アセトキシ-4,6-ジ-*t*-ブチル-2-ヨードメチル-2-メチル-2,3-ジヒドロベンゾフラン (回転異性体の混合物) が無色油状物質として 0.4 g (収率 68%) 得られた。

¹H NMR (270 MHz, CDCl₃)

15 δ ppm : 1.30 (s, 9H), 1.38 (s, 9H), 1.61 (s, 1.5H), 1.67 (s, 1.5H), 2.30 (s, 3H), 3.22 (d, 0.5H, J = 15.8 Hz), 3.34 (d, 0.5H, J = 15.8 Hz), 3.40 (dd, 2H, J = 16.5 Hz, J = 13.5 Hz), 3.52 (d, 0.5H, J = 15.8 Hz), 3.58 (d, 0.5H, J = 15.8 Hz), 6.76 (s, 0.5H), 6.77 (s, 0.5H)

Mass : 444 (M⁺)

3) 5-アセトキシ-4,6-ジ-*t*-ブチル-2-ヨードメチル-2-メチル-2,3-ジヒドロベンゾフランの別途合成

25 特開平 7-330759 号公報に従って合成した 4-アセトキシ-3,5-ジ-*t*-ブチル-2-(2-メチル-2-プロペニル)フェノール 10.0 g をジエチルエーテル-水 (3:1) の混合溶媒 200 ml に溶かし、炭酸水素ナトリウム 5.3 g およびヨウ素 12.0 g を加え、室温で 20 分間攪拌した。次いで、反応液に飽和チオ硫酸ナトリウム水溶液を加えジエチルエーテルで抽出、有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後濃縮したところ、5-ア

セトキシ-4,6-ジ-*t*-ブチル-2-ヨードメチル-2-メチル-2,3-ジヒドロベンゾフラン（回転異性体の混合物）が無色油状物質として13.2 g（収率95%）得られた。

5 4) 5-アセトキシ-4,6-ジ-*t*-ブチル-2-メチル-2-フタルイミドメチル-2,3-ジヒドロベンゾフランの合成

10 5-アセトキシ-4,6-ジ-*t*-ブチル-2-ヨードメチル-2-メチル-2,3-ジヒドロベンゾフラン14.2 gとフタルイミドカリウム7.0 gをジメチルホルムアミド150 mlに懸濁させ、140℃で14時間加熱攪拌した。反応後室温に戻し、飽和塩化アンモニウム水溶液を加え酢酸エチルで抽出、有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後濃縮した。濃縮物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（20%酢酸エチル含有*n*-ヘキサン）にて精製したところ、5-アセトキシ-4,6-ジ-*t*-ブチル-2-メチル-2-フタルイミドメチル-2,3-ジヒドロベンゾフラン（回転異性体の混合物）が白色結晶として13.4 g（収率92%）得られた。

15 ^1H NMR (270 MHz, CDCl_3)

δ ppm: 1.215 (s, 4.5 H), 1.220 (s, 4.5 H), 1.335 (s, 4.5 H), 1.343 (s, 4.5 H), 1.49 (s, 1.5 H), 1.53 (s, 1.5 H), 2.23 (s, 1.5 H), 2.27 (s, 1.5 H), 3.13–3.26 (m, 1 H), 3.59–3.70 (m, 1 H), 3.91–3.94 (m, 2 H), 6.71 (s, 1 H), 7.66–7.71 (m, 2 H), 7.78–7.84 (m, 2 H)

Mass: 463 (M^+)

25 5) 5-アセトキシ-2-アミノメチル-4,6-ジ-*t*-ブチル-2-メチル-2,3-ジヒドロベンゾフランの合成

5-アセトキシ-4,6-ジ-*t*-ブチル-2-メチル-2-フタルイミドメチル-2,3-ジヒドロベンゾフラン9.5 gをエタノール150 mlに懸濁させ、室温でヒドラジン-水和物1.24 gを加え1時間加熱還流した。反応後室温に戻し、6 N塩酸水を50 ml加え再び30分間加熱還流した。再び室温に戻した後、2 N水酸化ナトリウム水溶液で中和、クロロホルムを加え不溶物を濾去、母

液を液々分離した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後濃縮した。濃縮物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（10%メタノール含有クロロホルム）にて精製したところ、5-アセトキシ-2-アミノメチル-4,6-ジ-*t*-ブチル-2-メチル-2,3-ジヒドロベンゾフラン（回転異性体の混合物）が無色油状物質として6.85 g（定量的）得られた。

^1H NMR (270 MHz, CDCl_3)

δ ppm: 1.25 (s, 12H), 1.33 (s, 9H), 2.247 (s, 1.5H), 2.250 (s, 1.5H), 2.75–3.33 (m, 4H), 6.70 (s, 1H)

Mass: 333 (M^+)

6) 2-アミノメチル-4,6-ジ-*t*-ブチル-5-ヒドロキシ-2-メチル-2,3-ジヒドロベンゾフランの合成

窒素雰囲気下、5-アセトキシ-2-アミノメチル-4,6-ジ-*t*-ブチル-2-メチル-2,3-ジヒドロベンゾフラン1.0 gのトルエン30 ml溶液に、室温で1 Mジイソブチルアルミニウムヒドリドのトルエン溶液を13.2 mlを滴下した。室温で14時間攪拌した後、水を加え酢酸エチルで抽出し、得られた有機層を飽和食塩水で洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥後濃縮した。濃縮物を酢酸エチル、ヘキサンの混合溶媒にて再結晶精製したところ、2-アミノメチル-4,6-ジ-*t*-ブチル-5-ヒドロキシ-2-メチル-2,3-ジヒドロベンゾフランが白色結晶として0.62 g（収率71%）得られた。

^1H NMR (270 MHz, CDCl_3)

δ ppm: 1.40 (s, 3H), 1.43 (s, 9H), 1.52 (s, 9H), 2.83 (s, 2H), 3.17 (d, 1H, $J=15.7\text{ Hz}$), 3.37 (d, 1H, $J=15.7\text{ Hz}$), 4.74 (s, 1H), 6.67 (s, 1H)

Mass: 291 (M^+)

〔実施例71〕

4,6-ジ-*t*-ブチル-2-シアノメチル-5-ヒドロキシ-2-メチル-2,3-ジヒドロベンゾフラン

実施例70-2)で合成した5-アセトキシ-4,6-ジ-*t*-ブチル-2-

ヨードメチルー2-メチルー2,3-ジヒドロベンゾフラン1.00gと青酸カリウム0.36gをジメチルスルホキシド5mlに溶かし窒素気流下140℃に加熱ながら終夜攪拌した。室温まで冷却した後、反応液を水に開けエーテルで抽出し、有機層を集めて飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した後濃縮した。この残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（9～13%酢酸エチル含有n-ヘキサン）にて精製したところ、4,6-ジ-*t*-ブチルー2-シアノメチルー5-ヒドロキシ-2-メチルー2,3-ジヒドロベンゾフラン0.09g（収率13%）が無色の固体として得られた。

^1H NMR (270MHz, CDCl_3)

δ ppm: 1.40 (s, 9H), 1.49 (s, 9H), 1.61 (s, 3H), 2.68 (d, 2H, $J=2.3\text{Hz}$), 3.32 (d, 1H, $J=15.8\text{Hz}$), 3.44 (d, 1H, $J=15.8\text{Hz}$), 4.80 (s, 1H), 6.67 (s, 1H)

Mass: 301 (M^+)

〔実施例72〕

4,6-ジ-*t*-ブチルー5-ヒドロキシ-2-メチルー2,3-ジヒドロベンゾフラン-2-カルボン酸

1) 4,6-ジ-*t*-ブチルー2-ヒドロキシメチルー2-メチルー5-トリメチルシリルオキシ-2,3-ジヒドロベンゾフランの合成

実施例48で合成した5-ヒドロキシ-4,6-ジ-*t*-ブチルー2-ヒドロキシメチルー2-メチルー2,3-ジヒドロベンゾフラン0.59gと2,6-ルチジン1.17mlをジクロロメタン5mlに溶かし窒素気流下0℃に冷却し、この溶液にトリメチルシリルトリフルオロメタンスルホネート1.25mlを加え攪拌した。30分後、反応液を水に開けエーテルで抽出し、有機層を集めて濃縮した。残渣をTHF10mlに溶解し5%塩酸を加え1時間攪拌した後、反応液を濃縮し、水、エーテルを加えて抽出した。有機層を集めて飽和重曹水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した後濃縮した。この残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（9%酢酸エチル含有n-ヘキサン）にて精製したところ、4,6-ジ-*t*-ブチルー2-ヒドロキシメチルー2-メチルー5-トリメチルシリルオキシ-2,3-ジヒドロベンゾフランが無色油状物質として0.62g

(収率 84%) 得られた。

^1H NMR (270 MHz, CDCl_3)

δ ppm: 0.30 (s, 9H), 1.38 (s, 12H), 1.45 (s, 9H),
3.07 (d, 1H, $J=15.5\text{ Hz}$), 3.41 (d, 1H, $J=15.5\text{ Hz}$),
5 3.58 (bs, 2H), 6.69 (s, 1H)

Mass: 365 ($M^+ + 1$)

2) 4,6-ジ-*t*-ブチル-2-ホルミル-2-メチル-5-トリメチルシリルオキシ-2,3-ジヒドロベンゾフランの合成

ジメチルスルホキシド 0.43 ml をジクロロメタン 12 ml に溶かし、窒素
10 気流下 78°C に冷却して、これにオキザリルクロリド 0.26 ml を滴下した。
15 分後、4,6-ジ-*t*-ブチル-2-ヒドロキシメチル-2-メチル-5-
トリメチルシリルオキシ-2,3-ジヒドロベンゾフランをジクロロメタン 5 ml
に溶かして滴下した。さらに 15 分後、トリエチルアミン 1.91 ml を滴下
した後、ゆっくりと室温まで昇温した。一時間後、反応液を水に開けジクロロメ
15 タンで抽出し、有機層を集めて飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾
燥した後濃縮した。この残渣をシリカゲルのショートカラム (9% 酢酸エチル含
有 *n*-ヘキサン) にて精製したところ 4,6-ジ-*t*-ブチル-2-ホルミル-
2-メチル-5-トリメチルシリルオキシ-2,3-ジヒドロベンゾフランが 1.
04 g (不純物を含む) 得られた。

20 ^1H NMR (270 MHz, CDCl_3)

δ ppm: 0.28 (s, 9H), 1.37 (s, 9H), 1.42 (s, 9H),
1.50 (s, 3H), 3.19 (d, 1H, $J=15.5\text{ Hz}$), 3.64 (d, 1H,
 $J=15.5\text{ Hz}$), 6.78 (s, 1H), 9.71 (s, 1H)

Mass: 363 ($M^+ + 1$)

25 3) 4,6-ジ-*t*-ブチル-2-メチル-5-トリメチルシリルオキシ-2,
3-ジヒドロベンゾフラン-2-カルボン酸の合成

4,6-ジ-*t*-ブチル-2-ホルミル-2-メチル-5-トリメチルシリル
オキシ-2,3-ジヒドロベンゾフラン 0.5 g を *t*-ブチルアルコール 5 ml に
溶解し、飽和リン酸二水素ナトリウム水溶液 5 ml と 2-メチル-2-ブテン 0.

7.3 mlを加えて-5℃に冷却した。これに亜塩素酸ナトリウム0.14 gを5 mlの蒸留水に溶解したものを滴下し20分間攪拌した後、室温でさらに15分間攪拌した。この反応液にジエチルエーテルを加えて抽出し、有機層を集めて飽和食塩水で洗浄して無水硫酸マグネシウムで乾燥した後濃縮した。この残渣をヘキサンから再結晶したところ4,6-ジ-tert-ブチル-2-メチル-5-トリメチルシリルオキシ-2,3-ジヒドロベンゾフラン-2-カルボン酸0.38 g (収率73%)が無色の粉末として得られた。

^1H NMR (270 MHz, CDCl_3)

δ ppm: 0.28 (s, 9H), 1.37 (s, 9H), 1.42 (s, 9H),
1.69 (s, 3H), 3.36 (d, 1H, $J=15.8$ Hz), 3.84 (d, 1H,
 $J=15.8$ Hz), 6.80 (s, 1H)

Mass: 378 (M^+)

4) 4,6-ジ-tert-ブチル-5-ヒドロキシ-2-メチル-2,3-ジヒドロベンゾフラン-2-カルボン酸の合成

窒素雰囲気下、4,6-ジ-tert-ブチル-2-メチル-5-トリメチルシリルオキシ-2,3-ジヒドロベンゾフラン-2-カルボン酸0.19 gをTHF 1 mlに溶解し0℃に冷却し、この溶液にテトラ-*n*-ブチルアンモニウムフルオリド (1.0 mmol/ml THF溶液) 1 mlを滴下し一時間攪拌した。飽和塩化アンモニウム水溶液を加えて反応を停止した後、水、ジエチルエーテルを加えて抽出し、有機層を集めて飽和食塩水で洗浄して無水硫酸マグネシウムで乾燥した後濃縮したところ、4,6-ジ-tert-ブチル-5-ヒドロキシ-2-メチル-2,3-ジヒドロベンゾフラン-2-カルボン酸0.14 g (収率91%)が無色の固体として得られた。

^1H NMR (270 MHz, CDCl_3)

δ ppm: 1.43 (s, 9H), 1.48 (s, 9H), 1.70 (s, 3H),
3.39 (d, 1H, $J=16.2$ Hz), 3.92 (d, 1H, $J=16.2$ Hz),
6.77 (s, 1H)

Mass: 306 (M^+)

[実施例73]

4,6-ジ-*t*-ブチル-5-ヒドロキシ-2-メトキシカルボニル-2-メチル-2,3-ジヒドロベンゾフラン

室温下、4,6-ジ-*t*-ブチル-2-メチル-5-トリメチルシリルオキシ-2,3-ジヒドロベンゾフラン-2-カルボン酸0.20 gを飽和塩化水素メタノール溶液5 mlに溶解して3時間攪拌した後、反応液を濃縮した。この残渣をシリカゲルのショートカラム(16%酢酸エチル含有*n*-ヘキサン)にて精製したところ4,6-ジ-*t*-ブチル-5-ヒドロキシ-2-メトキシカルボニル-2-メチル-2,3-ジヒドロベンゾフラン0.15 gが無色の粉末として得られた。

¹H NMR (270 MHz, CDCl₃)

δ ppm: 1.41 (s, 9H), 1.49 (s, 9H), 1.66 (s, 3H), 3.36 (d, 1H, J=16.0 Hz), 3.78 (s, 3H), 3.91 (d, 1H, J=16.0 Hz), 4.79 (s, 1H), 6.78 (s, 1H)

Mass: 321 (M⁺ + 1)

〔実施例74〕

1-(4,6-ジ-*t*-ブチル-5-ヒドロキシ-2-メチル-2,3-ジヒドロベンゾフラン-2-カルボニル)ピロリジン

1) 1-(4,6-ジ-*t*-ブチル-2-メチル-5-トリメチルシリルオキシ-2,3-ジヒドロベンゾフラン-2-カルボニル)ピロリジンの合成

室温下、4,6-ジ-*t*-ブチル-2-メチル-5-トリメチルシリルオキシ-2,3-ジヒドロベンゾフラン-2-カルボン酸0.20 g、トリエチルアミン0.20 mlおよびピロリジン0.06 mlをジクロロメタン3 mlに溶解し、ベンゾトリアゾール-1-イルオキシトリス(ジメチルアミノ)ホスホニウムヘキサフルオロホスフェート0.35 gを加えて4時間攪拌した。水、ジエチルエーテルを加えて抽出し、有機層を集めて飽和食塩水で洗浄して無水硫酸マグネシウムで乾燥した。濃縮し残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(33%酢酸エチル含有*n*-ヘキサン)にて精製したところ1-(4,6-ジ-*t*-ブチル-2-メチル-5-トリメチルシリルオキシ-2,3-ジヒドロベンゾフラン-2-カルボニル)ピロリジン0.21 g(収率92%)が無色の固体として得ら

れた。

^1H NMR (270MHz, CDCl_3)

δ ppm: 0.27 (s, 9H), 1.37 (s, 9H), 1.42 (s, 9H),
1.59 (s, 3H), 1.73–1.88 (m, 4H), 3.22 (d, 1H, $J=1$
5 5.8 Hz), 3.45–3.78 (m, 4H), 4.06 (d, 1H, $J=15.8$ Hz), 6.67 (s, 1H)

Mass: 431 (M^+)

2) 1-(4,6-ジ-*t*-ブチル-5-ヒドロキシ-2-メチル-2,3-ジ
ヒドロベンゾフラン-2-カルボニル) ピロリジンの合成

10 1-(4,6-ジ-*t*-ブチル-2-メチル-5-トリメチルシリルオキシ-
2,3-ジヒドロベンゾフラン-2-カルボニル) ピロリジンを実施例72-4)
と同様の処理に賦することによって1-(4,6-ジ-*t*-ブチル-5-ヒドロ
キシ-2-メチル-2,3-ジヒドロベンゾフラン-2-カルボニル) ピロリジ
ン0.11g (収率63%) が無色の固体として得られた。

15 ^1H NMR (270MHz, CDCl_3)

δ ppm: 1.41 (s, 9H), 1.49 (s, 9H), 1.62 (s, 3H),
1.74–2.04 (m, 4H), 3.27 (d, 1H, $J=16.2$ Hz), 3.45
–3.69 (m, 4H), 4.21 (d, 1H, $J=16.2$ Hz), 4.82 (s, 1
H), 6.66 (s, 1H)

20 Mass: 359 (M^+)

[実施例75]

エチル 3-(4,6-ジ-*t*-ブチル-5-ヒドロキシ-2-メチル-2,3-
ジヒドロベンゾフラン-2-イル) -2-プロペネート

1) エチル 3-(4,6-ジ-*t*-ブチル-2-メチル-5-トリメチルシ
25 リルオキシ-2,3-ジヒドロベンゾフラン-2-イル) -2-プロペネートの
合成

窒素気流下、水素化ナトリウム0.17gをTHF12mlに懸濁し0℃に冷
却して、これにトリエチルホスホノアセテート0.68mlを滴下した。15分
攪拌した後、一旦室温まで戻し、再び0℃に冷却して、実施例72-2) で合成

した4,6-ジ-*t*-ブチル-2-ホルミル-2-メチル-5-トリメチルシリルオキシ-2,3-ジヒドロベンゾフランをTHF 5 mlに溶かしたものを滴下した。一時間後、反応液に飽和塩化アンモニウム水溶液を加えて反応を停止した。これに水、ジエチルエーテルを加えて抽出し有機層を集めて飽和食塩水で洗浄した後無水硫酸マグネシウムで乾燥して濃縮した。この残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(1.5~2%酢酸エチル含有*n*-ヘキサン)にて精製したところエチル 3-(4,6-ジ-*t*-ブチル-2-メチル-5-トリメチルシリルオキシ-2,3-ジヒドロベンゾフラン-2-イル)-2-プロペネートが0.54 g(収率91%)無色の液体として得られた。

¹H NMR (270 MHz, CDCl₃)

δ ppm: 0.27 (s, 9H), 1.28 (t, 3H, J=7.3 Hz), 1.37 (s, 9H), 1.53 (s, 3H), 1.45 (s, 9H), 3.28 (d, 1H, J=15.3 Hz), 3.38 (d, 1H, J=15.3 Hz), 4.19 (q, 2H, J=7.3 Hz), 6.03 (d, 1H, J=15.3 Hz), 6.72 (s, 1H), 7.01 (d, 1H, J=15.3 Hz),

Mass: 433 (M⁺ + 1)

2) エチル 3-(4,6-ジ-*t*-ブチル-5-ヒドロキシ-2-メチル-2,3-ジヒドロベンゾフラン-2-イル)-2-プロペネートの合成

エチル 3-(4,6-ジ-*t*-ブチル-2-メチル-5-トリメチルシリルオキシ-2,3-ジヒドロベンゾフラン-2-イル)-2-プロペネート0.14 gを実施例72-4)と同様の処理を行うことによって、エチル 3-(4,6-ジ-*t*-ブチル-5-ヒドロキシ-2-メチル-2,3-ジヒドロベンゾフラン-2-イル)-2-プロペネート0.09 g(収率77%)が無色の粘張な液体として得られた。

¹H NMR (270 MHz, CDCl₃)

δ ppm: 1.29 (t, 3H, J=6.8 Hz), 1.42 (s, 9H), 1.48 (s, 9H), 1.55 (s, 3H), 3.36 (d, 1H, J=15.7 Hz), 3.47 (d, 1H, J=15.7 Hz), 4.19 (q, 2H, J=6.8 Hz), 4.76 (s, 1H), 6.07 (d, 1H, J=15.8 Hz), 6.71 (s, 1H),

7.01 (d, 1H, $J = 15.8 \text{ Hz}$)

Mass : 360 (M^+)

[実施例76]

エチル 3-(4,6-ジ-*t*-ブチル-5-ヒドロキシ-2-メチル-2,3-ジヒドロベンゾフラン-2-イル) プロパネート

1) エチル 3-(4,6-ジ-*t*-ブチル-2-メチル-5-トリメチルシリルオキシ-2,3-ジヒドロベンゾフラン-2-イル) プロパネートの合成

実施例75-1) で合成したエチル 3-(4,6-ジ-*t*-ブチル-2-メチル-5-トリメチルシリルオキシ-2,3-ジヒドロベンゾフラン-2-イル)-2-プロパネート 0.27 g をエタノール 20 ml に溶解して 10%パラジウム-炭素を触媒量加え、水素雰囲気下、二昼夜攪拌した。触媒を濾取した後濾液を濃縮し、残渣をシリカゲルのショートカラム (9%酢酸エチル含有 *n*-ヘキサン) を通して精製したところエチル 3-(4,6-ジ-*t*-ブチル-2-メチル-5-トリメチルシリルオキシ-2,3-ジヒドロベンゾフラン-2-イル) プロパネート 0.27 g が無色の粘張な液体として得られた。

^1H NMR (270 MHz, CDCl_3)

δ ppm : 0.28 (s, 9H), 1.24 (t, 3H, $J = 7.3 \text{ Hz}$), 1.36 (s, 9H), 1.37 (s, 3H), 1.42 (s, 9H), 1.97-2.04 (m, 2H), 2.38-2.44 (m, 2H), 3.13 (d, 1H, $J = 15.2 \text{ Hz}$), 3.22 (d, 1H, $J = 15.2 \text{ Hz}$), 4.12 (q, 2H, $J = 7.3 \text{ Hz}$), 6.63 (s, 1H).

Mass : 434 (M^+)

2) エチル 3-(4,6-ジ-*t*-ブチル-5-ヒドロキシ-2-メチル-2,3-ジヒドロベンゾフラン-2-イル) プロパネートの合成

エチル 3-(4,6-ジ-*t*-ブチル-2-メチル-5-トリメチルシリルオキシ-2,3-ジヒドロベンゾフラン-2-イル) プロパネート 0.12 g を実施例72-4) と同様の処理を行うことによって、エチル 3-(4,6-ジ-*t*-ブチル-5-ヒドロキシ-2-メチル-2,3-ジヒドロベンゾフラン-2-イル) プロパネート 0.09 g (収率 90%) が無色の粘張な液体として得ら

れた。

^1H NMR (270MHz, CDCl_3)

δ ppm: 1.24 (t, 3H, $J=7.1\text{Hz}$), 1.38 (s, 3H), 1.40 (s, 9H), 1.48 (s, 9H), 1.94–2.05 (m, 2H), 2.46
5 (t, 2H, $J=8.1\text{Hz}$), 3.19 (d, 1H, $J=15.5\text{Hz}$), 3.28 (d, 1H, $J=15.5\text{Hz}$), 4.12 (q, 2H, $J=7.1\text{Hz}$), 4.70 (s, 1H), 6.61 (s, 1H)

Mass: 362 (M^+)

〔実施例77〕

10 6-(4,6-ジ-*t*-ブチル-5-ヒドロキシ-2-メチル-2,3-ジヒドロベンゾフラン-2-イル)-5-ヘキセン酸

窒素雰囲気下、5-カルボキシペンチルトリフェニルホスホニウムブロミド0.46gをTHF 5mlに懸濁させ0℃に冷却し、これに-*t*-ブトキシカリウム0.92gをTHF 10mlに溶解したものを滴下して30分間攪拌した。この反応
15 液に実施例72-2)で合成した4,6-ジ-*t*-ブチル-2-ホルミル-2-メチル-5-トリメチルシリルオキシ-2,3-ジヒドロベンゾフランをTHF 10mlに溶解したものを滴下し、ゆっくりと室温まで昇温しながら終夜攪拌した。水、ジエチルエーテルを加えて抽出し、水層を集めて濃塩酸で酸性化し、これをジエチルエーテルを加えて抽出した。この有機層を飽和食塩水で洗浄して無
20 水硫酸マグネシウムで乾燥した。これを濃縮し残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(50%酢酸エチル含有*n*-ヘキサン)にて精製したところ6-(4,6-ジ-*t*-ブチル-5-ヒドロキシ-2-メチル-2,3-ジヒドロベンゾフラン-2-イル)-5-ヘキセン酸0.22g(収率43%)が無色の粘張な液体として得られた。

25 ^1H NMR (270MHz, CDCl_3)

δ ppm: 0.99–1.39 (m, 2H), 1.41 (s, 9H), 1.48 (s, 9H), 1.49 (s, 3H), 1.61–1.77 (m, 4H), 3.36 (d, 1H, $J=15.7\text{Hz}$), 3.44 (d, 1H, $J=15.7\text{Hz}$), 4.71 (s, 1H), 5.31–5.38 (m, 1H), 5.66 (d, 1H, $J=11.9\text{Hz}$),

6.65 (s, 1H)

Mass : 374 (M⁺)

〔実施例78〕

6-(4,6-ジ-*t*-ブチル-5-ヒドロキシ-2-メチル-2,3-ジヒドロベンゾフラン-2-イル)ヘキサン酸

実施例77で合成した6-(4,6-ジ-*t*-ブチル-5-ヒドロキシ-2-メチル-2,3-ジヒドロベンゾフラン-2-イル)-5-ヘキセン酸0.11gを酢酸エチル10mlに溶解して10%パラジウム-炭素を触媒量加え、水素雰囲気下、一昼夜攪拌した。触媒を濾取した後濾液を濃縮したところ6-(4,6-ジ-*t*-ブチル-5-ヒドロキシ-2-メチル-2,3-ジヒドロベンゾフラン-2-イル)ヘキサン酸0.10g(収率90%)が無色の粘張な液体として得られた。

¹H NMR (270MHz, CDCl₃)

δ ppm : 1.00-1.48 (m, 6H), 1.35 (s, 3H), 1.40 (s, 9H), 1.49 (s, 9H), 1.61-1.68 (m, 2H), 2.35 (t, 2H, J=7.3Hz), 3.15 (d, 1H, J=15.5Hz), 3.26 (d, 1H, J=15.5Hz), 4.69 (s, 1H), 6.62 (s, 1H)

Mass : 376 (M⁺)

〔実施例79〕

4,6-ジ-*t*-ブチル-5-ヒドロキシ-2,3-ジヒドロベンゾフラン-2-スピロ-4'-(1'-メチルピペリジン)

特開平6-206842号公報記載の方法と同様にして、4,6-ジ-*t*-ブチル-5-ヒドロキシ-2,3-ジヒドロベンゾフラン-2-スピロ-4'-(1'-メチルピペリジン)を合成した。

¹H NMR (270MHz, CDCl₃)

δ ppm : 1.41 (s, 9H), 1.49 (s, 9H), 1.72-1.80 (m, 2H), 1.82-1.96 (m, 2H), 2.34 (s, 3H), 2.55 (br, 4H), 3.20 (s, 2H), 4.71 (s, 1H), 6.66 (s, 1H)

IR (cm⁻¹) : 3650, 2944

Mass : 331 (M^+)

〔実施例80〕

1-[(4,6-ジ-*t*-ブチル-5-ヒドロキシ-2-メチル-2,3-ジヒドロベンゾフラン-2-イル)メチル]チオウレア

- 5 1) (5-アセトキシ-4,6-ジ-*t*-ブチル-2-メチル-2,3-ジヒドロベンゾフラン-2-イル)メチル イソチオシアナートの合成

ジシクロヘキシルカルボジイミド4.56gと二硫化炭素8mlをテトラヒドロフラン20mlに加え、氷冷下この懸濁液に実施例70-5)で合成した5-アセトキシ-2-アミノメチル-4,6-ジ-*t*-ブチル-2-メチル-2,3-ジヒドロベンゾフラン6.18gのテトラヒドロフラン20ml溶液を滴下し0℃で2時間攪拌した後、室温にて一昼夜攪拌した。反応後エバポレーターにて二硫化炭素、テトラヒドロフランを留去し、析出したジシクロヘキシルチオウレアを濾去後、水を加え酢酸エチルで抽出、有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後濃縮した。濃縮物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(10%酢酸エチル含有*n*-ヘキサン)にて精製したところ、(5-アセトキシ-4,6-ジ-*t*-ブチル-2-メチル-2,3-ジヒドロベンゾフラン-2-イル)メチル イソチオシアナート(回転異性体の混合物)が無色油状物質として5.15g(収率74%)得られた。

^1H NMR (270MHz, CDCl_3)

20 δ ppm: 1.30 (s, 9H), 1.37 (s, 4.5H), 1.38 (s, 4.5H), 1.49 (s, 1.5H), 1.59 (s, 1.5H), 2.30 (s, 3H), 3.20 (d, 0.5H, $J=15.8\text{Hz}$), 3.28 (s, 0.5H), 3.43 (d, 0.5H, $J=15.8\text{Hz}$), 3.54 (d, 0.5H, $J=14.2\text{Hz}$), 3.646 (s, 1H), 3.654 (s, 1H), 6.767 (s, 0.5H), 6.774 (s, 0.5H)

Mass : 375 (M^+)

2) 1-[(5-アセトキシ-4,6-ジ-*t*-ブチル-2-メチル-2,3-ジヒドロベンゾフラン-2-イル)メチル]チオウレアの合成

28%アンモニア水溶液4.16gのエタノール10ml溶液に(5-アセト

キシ-4,6-ジ-*t*-ブチル-2-メチル-2,3-ジヒドロベンゾフラン-2-
 -イル)メチル イソチオシアナート5.15gのエタノール20ml溶液を室
 温で滴下した。室温で2時間攪拌後さらに1時間加熱還流した。冷却後エバポレ
 ーターにてエタノールを留去し、水を加えクロロホルムで抽出した。有機層を飽
 和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後濃縮した。濃縮物をシリカゲ
 ルカラムクロマトグラフィー(10%メタノール含有クロロホルム)にて精製し
 たところ、1-[(5-アセトキシ-4,6-ジ-*t*-ブチル-2-メチル-2,
 3-ジヒドロベンゾフラン-2-イル)メチル]チオウレア(回転異性体の混合
 物)が白色固体として5.3g(収率99%)得られた。

¹H NMR (270MHz, CDCl₃)

δ ppm: 1.27 (s, 4.5H), 1.29 (s, 4.5H), 1.34 (s, 4.
 5H), 1.35 (s, 4.5H), 1.38 (s, 1.5H), 1.46 (s, 1.5
 H), 2.29 (s, 1.5H), 2.30 (s, 1.5H), 3.10 (d, 0.5H,
 J=15.8Hz), 3.18 (d, 0.5H, J=16.2Hz), 3.39 (d, 0.
 5H, J=15.8Hz), 3.56-3.65 (m, 0.5H), 3.70-4.05
 (m, 2H), 6.71 (s, 0.5H), 6.74 (s, 0.5H)

Mass: 392 (M⁺)

3) 1-[(4,6-ジ-*t*-ブチル-5-ヒドロキシ-2-メチル-2,3-
 ジヒドロベンゾフラン-2-イル)メチル]チオウレアの合成

窒素雰囲気下、1-[(5-アセトキシ-4,6-ジ-*t*-ブチル-2-メチ
 ル-2,3-ジヒドロベンゾフラン-2-イル)メチル]チオウレア1.0gをト
 ルエン30mlに溶かし、室温でジイソブチルアルミニウムヒドリド(1.0M
 トルエン溶液)10.2mlを加え1時間室温で攪拌した。反応後、飽和塩化
 アンモニウム水溶液、10%塩酸を加え酢酸エチルで抽出、有機層を飽和食塩水
 で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後濃縮した。濃縮物をシリカゲルカラム
 クロマトグラフィー(33%酢酸エチル含有*n*-ヘキサン)にて精製したところ、
 1-[(4,6-ジ-*t*-ブチル-5-ヒドロキシ-2-メチル-2,3-ジヒド
 ロベンゾフラン-2-イル)メチル]チオウレアが白色結晶として0.89g
 (収率100%)得られた。

^1H NMR (270MHz, CDCl_3)

δ ppm: 1.40 (s, 9H), 1.42 (s, 3H), 1.48 (s, 9H),
3.19 (d, 1H, $J=16.2\text{ Hz}$), 3.39 (d, 1H, $J=15.2\text{ Hz}$),
3.78–3.99 (m, 3H), 6.63 (s, 1H)

IR (cm^{-1}): 3632, 3440, 3316, 3232, 3084, 2996, 2956, 1606, 1578

Mass: 350 (M^+)

〔実施例 81〕

1-アミノ-3-[(4,6-ジ-*t*-ブチル-5-ヒドロキシ-2-メチル-2,3-ジヒドロベンゾフラン-2-イル)メチル]グアニジン

1) 1-アミノ-3-[(5-アセトキシ-4,6-ジ-*t*-ブチル-2-メチル-2,3-ジヒドロベンゾフラン-2-イル)メチル]グアニジンの合成

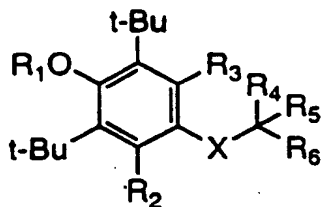
1-[(5-アセトキシ-4,6-ジ-*t*-ブチル-2-メチル-2,3-ジヒドロベンゾフラン-2-イル)メチル]チオウレア 1.0 g にヨウ化メチル 3.6 g を加え、室温で 30 分間攪拌した。反応後、過剰のヨウ化メチルをエバポレーターで留去した。得られた濃縮物をメタノール 10 ml に溶かし、室温でヒドラジン 1 水和物 0.3 g を加え室温で 2 時間攪拌した。反応液に水、飽和炭酸ナトリウム水を加え酢酸エチルで抽出、有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後濃縮した。濃縮物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (10%メタノール含有クロロホルム) にて精製したところ、1-アミノ-3-[(5-アセトキシ-4,6-ジ-*t*-ブチル-2-メチル-2,3-ジヒドロベンゾフラン-2-イル)メチル]グアニジン (回転異性体の混合物) が 0.98 g (収率 99%) 得られた。

^1H NMR (270MHz, CDCl_3)

δ ppm: 1.28 (s, 4.5H), 1.30 (s, 4.5H), 1.35 (s, 4.5H), 1.37 (s, 4.5H), 1.45 (s, 1.5H), 1.60 (s, 1.5H), 2.30 (s, 1.5H), 2.31 (s, 1.5H), 3.22–3.60 (m, 2H), 3.89 (bs, 2H), 6.75 (s, 0.5H), 6.76 (s, 0.5H)

Mass: 391 ($\text{M}^+ + 1$)

表 8



実施例 化合物	R_1	R_2	R_3	X	R_4	R_5	R_6
23	Ac	n-Pr	H	O		H	H
30	Ac	Me	H	O	Et	H	H
31	H	Me	H	O	Et	H	H
32	Ac	Me	H	O	Et	H	H
33	H	Me	H	O	Et	H	H
34	Ac	Me	H	O		H	H
35	H	Me	H	O		H	H

〔試験例1〕

ブタ腎由来LLC-PK1細胞の細胞傷害に対する保護作用(1) 本発明化合物の*in vitro*での細胞保護作用をみる目的で、酸化した低比重リポタンパク質(酸化LDL)によるブタ腎由来のLLC-PK1細胞(ATCC-CRL-13921)の細胞傷害に対する保護作用を検討した。

酸化LDLの作製は、1mg/mlのウサギLDLをPBS(-)中で10μM CuSO₄と37℃24時間置くことにより行った。細胞培養は、3% FBS含有M199培地を用いて48穴プレートに1.25×10⁴ cells/250μl/wellの細胞数でまくことにより行った。被験化合物はエタノールに溶解懸濁し、酸化LDL添加の16時間前または直前に1.25μl/well添加し、各well中の濃度を0.1、1、10μMとした。比較対照化合物としてプロブコール、αトコフェロール、およびαトコフェロールの水溶性類縁体であるトロロックスを使用した。酸化LDLを生理食塩水で2倍希釈した後、細胞に62.5μl/well添加し100μg/mlの濃度とし、酸化LDL添加後6時間培養した。6時間の培養後、培養液を162.5μl/wellずつ採取し、培養液中に漏出した乳酸脱水素酵素(LDH)量(Lactate Dehydrogenase(LD-L): SIGMA DIAGNOSTICS)を測定した。

細胞保護作用の効力は、酸化LDLを加えたwellの値を0%、酸化LDLの代わりに生理食塩水を加えたwellの値を100%として細胞保護率を計算した。

結果を表9に示す。

表 9
ブタ腎由来LLC-PK1細胞の細胞傷害に対する保護作用(1)

実施例化合物番号	16時間前添加による細胞保護率(%)				直前添加による細胞保護率(%)			
	0.1 μ M	1 μ M	10 μ M	10 μ M	0.1 μ M	1 μ M	10 μ M	10 μ M
1	22.3 \pm 2.8	103.9 \pm 3.3	100.9 \pm 0.5	100.9 \pm 0.5	7.6 \pm 1.4	99.7 \pm 0.4	100.9 \pm 0.3	100.9 \pm 0.3
3	27.0 \pm 18.2	1.8 \pm 6.8	23.2 \pm 11.3	23.2 \pm 11.3	-6.5 \pm 2.7	-4.0 \pm 5.4	4.3 \pm 3.6	4.3 \pm 3.6
4	11.5 \pm 8.0	106.0 \pm 1.2	100.4 \pm 0.3	100.4 \pm 0.3	-9.6 \pm 2.2	103.4 \pm 4.5	99.6 \pm 0.6	99.6 \pm 0.6
13	32.0 \pm 2.8	55.6 \pm 15.0	99.9 \pm 0.2	99.9 \pm 0.2	11.9 \pm 1.9	97.8 \pm 2.9	100.4 \pm 0.4	100.4 \pm 0.4
16	12.0 \pm 7.5	94.5 \pm 4.9	98.3 \pm 0.3	98.3 \pm 0.3	-36.7 \pm 6.6	74.4 \pm 6.4	99.6 \pm 0.1	99.6 \pm 0.1
18	-1.9 \pm 17.3	66.8 \pm 22.2	99.9 \pm 0.2	99.9 \pm 0.2	-4.5 \pm 6.3	98.4 \pm 0.8	99.7 \pm 0.2	99.7 \pm 0.2
20	-11.3 \pm 8.5	98.6 \pm 1.2	105.6 \pm 1.2	105.6 \pm 1.2	-15.8 \pm 8.0	99.9 \pm 0.3	101.9 \pm 4.7	101.9 \pm 4.7
22	3.5 \pm 10.4	102.2 \pm 0.2	101.0 \pm 0.5	101.0 \pm 0.5	-1.7 \pm 0.2	101.2 \pm 1.7	101.1 \pm 0.2	101.1 \pm 0.2
25	47.4 \pm 6.0	7.9 \pm 10.8	28.6 \pm 6.4	28.6 \pm 6.4	1.4 \pm 3.8	0.8 \pm 7.7	66.5 \pm 7.7	66.5 \pm 7.7
27	44.1 \pm 24.3	96.0 \pm 0.7	97.7 \pm 1.7	97.7 \pm 1.7	4.2 \pm 1.4	91.0 \pm 7.4	96.8 \pm 0.5	96.8 \pm 0.5
31	-0.1 \pm 18.7	3.5 \pm 18.5	68.8 \pm 15.8	68.8 \pm 15.8	6.9 \pm 1.1	15.7 \pm 5.3	71.8 \pm 6.9	71.8 \pm 6.9
36	-1.0 \pm 7.4	92.2 \pm 3.7	97.7 \pm 1.1	97.7 \pm 1.1	-3.2 \pm 1.1	0.6 \pm 4.2	78.8 \pm 3.6	78.8 \pm 3.6
46	11.0 \pm 1.5	53.5 \pm 10.0	103.5 \pm 2.0	103.5 \pm 2.0	-8.9 \pm 3.1	101.0 \pm 1.3	104.4 \pm 0.4	104.4 \pm 0.4
48	-0.5 \pm 23.4	84.2 \pm 4.4	98.1 \pm 0.7	98.1 \pm 0.7	3.8 \pm 0.3	101.8 \pm 2.5	98.2 \pm 0.3	98.2 \pm 0.3
50	1.9 \pm 8.0	37.4 \pm 17.1	81.6 \pm 4.0	81.6 \pm 4.0	9.3 \pm 3.3	15.3 \pm 0.8	99.2 \pm 1.3	99.2 \pm 1.3
51	-6.1 \pm 7.6	17.8 \pm 18.1	99.3 \pm 0.7	99.3 \pm 0.7	2.2 \pm 4.9	28.9 \pm 15.7	101.4 \pm 0.3	101.4 \pm 0.3
52	6.5 \pm 1.4	41.2 \pm 11.9	99.1 \pm 0.1	99.1 \pm 0.1	-0.7 \pm 1.1	96.9 \pm 1.2	99.5 \pm 0.4	99.5 \pm 0.4
54	96.0 \pm 0.5	90.0 \pm 5.0	94.8 \pm 2.2	94.8 \pm 2.2	35.9 \pm 26.4	96.7 \pm 0.2	98.9 \pm 0.4	98.9 \pm 0.4
58	3.6 \pm 18.3	95.0 \pm 4.2	99.3 \pm 0.9	99.3 \pm 0.9	11.0 \pm 4.0	74.3 \pm 19.2	101.0 \pm 0.2	101.0 \pm 0.2
α トコフェロール	7.2 \pm 2.2	72.1 \pm 13.8	98.9 \pm 1.0	98.9 \pm 1.0	-2.8 \pm 1.5	8.2 \pm 5.7	2.7 \pm 2.3	2.7 \pm 2.3
トロロックス	0.4 \pm 1.3	6.4 \pm 10.6	17.5 \pm 16.9	17.5 \pm 16.9	0.0 \pm 0.6	-7.1 \pm 5.7	-4.9 \pm 6.3	-4.9 \pm 6.3
プロブコール	22.5 \pm 15.1	36.4 \pm 13.3	99.7 \pm 1.1	99.7 \pm 1.1	-1.8 \pm 9.7	0.3 \pm 11.3	17.0 \pm 7.8	17.0 \pm 7.8

各値は平均値 \pm 標準偏差を示す。

表9に示したように、本発明の化合物は、酸化LDLによる細胞傷害を抑制した。

〔試験例2〕

5 ブタ腎由来LLC-PK1細胞の細胞傷害に対する保護作用（2） 本発明化合物の*in vitro*での細胞保護作用をみる目的で、試験例1と同様に、酸化した低比重リポタンパク質（酸化LDL）によるブタ腎由来のLLC-PK1細胞（ATCC-CRL-13921）の細胞傷害に対する保護作用を検討した。

10 酸化LDLの作製と細胞培養及び被験化合物添加の条件は試験例1と同様に行った。試験例1とは異なり、酸化LDLは生理食塩水での希釈を行わずに細胞に25 μ l/well添加し91 μ g/mlの濃度とし、酸化LDL添加後6時間培養した。6時間の培養後、培養液を150 μ l/wellずつ採取し、培養液中に漏出した乳酸脱水素酵素（LDH）量（Lactate Dehydrogenase（LD-L）：SIGMA DIAGNOSTICS）を測定した。結果を表10に示す。

表 10
ブタ腎由来LLC-PK1細胞の細胞傷害に対する保護作用(2)

実施例化合物番号	16時間前添加による細胞保護率(%)				直前添加による細胞保護率(%)			
	0.1 μ M	1 μ M	10 μ M	10 μ M	0.1 μ M	1 μ M	10 μ M	10 μ M
19	2.7 \pm 1.6	60.6 \pm 6.1	102.7 \pm 1.2	102.7 \pm 1.2	1.2 \pm 0.9	86.8 \pm 5.2	101.0 \pm 2.5	101.0 \pm 2.5
21	15.6 \pm 3.6	13.7 \pm 13.4	16.0 \pm 2.6	16.0 \pm 2.6	2.5 \pm 2.5	6.1 \pm 1.9	14.4 \pm 3.9	14.4 \pm 3.9
61	5.0 \pm 1.2	85.7 \pm 8.1	101.3 \pm 0.6	101.3 \pm 0.6	5.1 \pm 1.5	97.6 \pm 1.8	101.7 \pm 0.5	101.7 \pm 0.5
63	4.2 \pm 4.4	95.3 \pm 3.6	100.2 \pm 0.4	100.2 \pm 0.4	5.9 \pm 1.7	97.3 \pm 2.9	101.1 \pm 0.2	101.1 \pm 0.2
68	12.0 \pm 3.6	56.2 \pm 4.6	102.1 \pm 1.5	102.1 \pm 1.5	6.3 \pm 3.3	85.8 \pm 8.6	100.6 \pm 0.2	100.6 \pm 0.2
69	1.0 \pm 4.7	24.6 \pm 12.8	100.4 \pm 0.5	100.4 \pm 0.5	4.5 \pm 2.1	42.5 \pm 6.3	101.6 \pm 0.7	101.6 \pm 0.7
70	17.5 \pm 2.2	101.0 \pm 0.7	100.7 \pm 0.8	100.7 \pm 0.8	9.9 \pm 2.4	100.6 \pm 0.9	101.3 \pm 0.6	101.3 \pm 0.6
71	10.4 \pm 2.2	26.9 \pm 2.5	105.6 \pm 0.6	105.6 \pm 0.6	4.3 \pm 4.1	80.2 \pm 10.3	107.0 \pm 2.0	107.0 \pm 2.0
72	2.3 \pm 1.3	14.8 \pm 2.0	95.9 \pm 1.3	95.9 \pm 1.3	2.7 \pm 4.3	14.0 \pm 3.3	95.2 \pm 0.9	95.2 \pm 0.9
73	5.7 \pm 1.4	78.9 \pm 16.9	99.7 \pm 1.4	99.7 \pm 1.4	4.8 \pm 2.9	97.8 \pm 1.6	99.4 \pm 0.3	99.4 \pm 0.3
74	25.2 \pm 3.3	54.8 \pm 3.8	103.6 \pm 0.5	103.6 \pm 0.5	10.1 \pm 2.3	72.7 \pm 4.7	103.5 \pm 0.6	103.5 \pm 0.6
75	4.9 \pm 2.7	26.6 \pm 7.0	99.8 \pm 0.9	99.8 \pm 0.9	-4.9 \pm 1.8	51.8 \pm 4.2	98.7 \pm 0.4	98.7 \pm 0.4
76	-10.4 \pm 4.2	-2.8 \pm 3.5	13.8 \pm 4.2	13.8 \pm 4.2	-12.8 \pm 1.2	-7.6 \pm 2.2	58.8 \pm 9.5	58.8 \pm 9.5
77	12.3 \pm 2.7	6.1 \pm 1.5	35.8 \pm 4.0	35.8 \pm 4.0	9.1 \pm 1.8	10.6 \pm 1.5	48.5 \pm 2.1	48.5 \pm 2.1
78	-2.8 \pm 0.9	-10.7 \pm 8.9	67.5 \pm 6.1	67.5 \pm 6.1	-11.6 \pm 2.7	-6.7 \pm 2.8	80.9 \pm 1.5	80.9 \pm 1.5
80	9.2 \pm 1.8	23.7 \pm 5.8	102.4 \pm 0.5	102.4 \pm 0.5	-1.3 \pm 1.4	10.7 \pm 2.1	102.6 \pm 1.0	102.6 \pm 1.0
81	6.9 \pm 3.1	4.2 \pm 5.1	101.1 \pm 0.1	101.1 \pm 0.1	8.8 \pm 1.6	37.8 \pm 44.1	101.3 \pm 0.1	101.3 \pm 0.1
86	-0.4 \pm 1.9	3.6 \pm 5.8	40.0 \pm 2.2	40.0 \pm 2.2	-0.7 \pm 2.3	0.2 \pm 3.6	102.5 \pm 0.5	102.5 \pm 0.5
87	-7.8 \pm 4.4	6.5 \pm 5.2	103.6 \pm 0.5	103.6 \pm 0.5	-0.3 \pm 0.5	28.6 \pm 7.9	101.8 \pm 0.6	101.8 \pm 0.6

各値は平均値±標準偏差を示す。

表10に示したように、本発明の化合物は、酸化LDLによる細胞傷害を抑制した。

〔試験例3〕

マウスメサングウム細胞の細胞傷害に対する保護作用 (in vitro)

5 本発明化合物の in vitroでのメサングウム細胞に対する細胞保護作用をみる目的で、酸化LDLによるマウスメサングウム細胞株MES13細胞 (ATCC-CRL-1927) の細胞傷害に対する保護作用を検討した。

酸化LDLの作製は試験例1と同様に行った。細胞培養は、FBSを含まない培地 (DME培地とF12培地を3:1の割合で混合したもの) を用いて48穴
10 プレートに 2.5×10^4 cells / 250 μ l / wellの細胞数でまくことにより行った。被験化合物はエタノールに溶解懸濁し、酸化LDL添加の16時間前または直前に1.25 μ l / well添加し、各well中の濃度を1、10 μ Mとした。酸化LDLを細胞に25 μ l / well添加し91 μ g / mlの濃度とし、酸化LDL添加後10時間培養した。10時間の培養後、培養液を
15 150 μ l / wellずつ採取し、培養液中に漏出した乳酸脱水素酵素 (LDH) 量 (Lactate Dehydrogenase (LD-L) : SIGMA DIAGNOSTICS) を測定した。

細胞保護作用の効力は、酸化LDLを加えたwellの値を0%、酸化LDLの代わりに生理食塩水を加えたwellの値を100%として細胞保護率を計算
20 した。

結果を表11に示す。

表 11

マウスメサングウム細胞の細胞傷害に対する保護作用(in vitro)

実施例化合物番号	16時間前添加による細胞保護率(%直前添加による細胞保護率(%		16時間前添加による細胞保護率(%直前添加による細胞保護率(%	
	1 μ M	10 μ M	1 μ M	10 μ M
21	-7.5 \pm 4.2	-7.0 \pm 3.4	-1.5 \pm 1.2	11.9 \pm 4.8
36	9.7 \pm 1.8	43.5 \pm 0.5	2.7 \pm 0.7	40.0 \pm 3.5
69	4.2 \pm 6.3	54.8 \pm 9.3	15.6 \pm 4.0	89.8 \pm 0.8
74	-10.2 \pm 1.4	24.5 \pm 3.3	18.7 \pm 2.8	73.0 \pm 0.3
75	-8.0 \pm 2.0	64.5 \pm 6.4	32.3 \pm 2.4	79.0 \pm 1.8
76	-4.8 \pm 4.1	-17.2 \pm 0.9	5.3 \pm 3.9	34.1 \pm 2.5
77	8.4 \pm 0.4	2.5 \pm 2.8	8.7 \pm 2.3	24.3 \pm 1.7
78	13.5 \pm 5.6	7.6 \pm 2.1	13.2 \pm 1.4	51.3 \pm 2.7
80	-7.0 \pm 0.8	22.1 \pm 0.7	-1.3 \pm 3.4	56.2 \pm 2.4
81	-3.9 \pm 1.5	7.3 \pm 7.2	3.9 \pm 2.2	73.4 \pm 3.3
86	-1.0 \pm 11.2	-4.3 \pm 1.9	19.8 \pm 7.0	78.7 \pm 0.7
87	3.7 \pm 3.3	35.5 \pm 4.2	30.3 \pm 3.8	86.2 \pm 0.6

各値は平均値 \pm 標準偏差を示す。

表 11 に示したように、本発明の化合物は、酸化 LDL による細胞傷害を抑制した。

〔試験例 4〕

ピューロマイシン腎症に対する作用 (1) (in vivo)

5 本発明化合物の in vivo 腎臓疾患モデルに対する作用として、ピューロマイシン腎症に対する作用を検討した。

高脂肪食負荷ラット (SD ラット雄、6 週令) を 1 群 5 ~ 8 匹で用いて、ピューロマイシン惹起性腎不全モデルを作製した。高脂肪食負荷はピューロマイシン処置の 7 日前より高脂肪食 (コレステロール含量 1.25%) を自由に摂取させることにより行った。ピューロマイシン (puromycin aminonucleoside, SIGMA Chemical Co.) の処置は 100 mg/kg の用量で腹腔内投与により行った。被験化合物の投与は、化合物を大豆油に溶解して経口投与 (4 ml/kg) により行った。対照群には大豆油のみを経口投与した。化合物はピューロマイシン処置の 3 日前より 1 日 1 回、ピューロマイシン処置前に計 4 回の投与を行った。また、ピューロマイシン処置後も 1 日 1 回の経口投与を継続した。

腎機能の測定は、ピューロマイシン処置後 8 日目に採尿、採血したサンプルの

測定により行った。それぞれのサンプルは、尿量とクレアチニンの測定を行い、腎機能の指標としてクレアチニークリアランスを算出した。

結果を表 1 2 に示す。

表 1 2

ピューロマイシン惹起性腎障害に対する実施例化合物36の効果(前投与)

	クレアチニン	クレアチニークリアランス
	(mg/dl)	(ml/day)
対照群 (大豆油)	0.93 ± 0.21	576 ± 148
20mg/kg	0.71 ± 0.14	724 ± 176
200mg/kg	0.59 ± 0.23 +	1055 ± 482 +
正常群	0.54 ± 0.03 *	1066 ± 172 **

各値は平均値±標準偏差を示す。

+P<0.05

*P<0.01

**P<0.001

5 表 1 2 に示したように、本発明の化合物は、ラットピューロマイシン惹起性腎不全モデルにおいてピューロマイシン処置前からの投与によって血中クレアチニンの増加およびクレアチニークリアランスの低下に対し抑制作用を示した。

〔試験例 5〕

ピューロマイシン腎症に対する作用 (2) (in vivo)

10 本発明化合物の in vivo 腎臓疾患モデルに対する作用として、ピューロマイシン腎症に対する作用を検討した。

15 高脂肪食負荷ラット (SD ラット雄、6 週令) を 1 群 5 ~ 8 匹で用いて、ピューロマイシン惹起性腎不全モデルを作製した。高脂肪食負荷はピューロマイシン処置の 7 日前より高脂肪食 (コレステロール含量 1.25%) を自由に摂取させることにより行った。ピューロマイシン (puromycin aminonucleoside, SIGMA Chemical Co.) の処置は 100 mg/kg の用量で腹腔内投与により行った。被験化合物の投与は、化合物を大豆油に溶解して経口投与 (4 ml/kg) により行った。対照群には大豆油のみを経口投与した。比較対照化合物としてプロブコールおよび α トコフェロールの水溶性類縁体であるトロロックスを使用した。化合物はピューロマイシン処置の翌

日より1日1回の経口投与を行った。

腎機能の測定は、採尿、採血したサンプルの測定により行った。それぞれのサンプルは、尿量、尿素窒素、クレアチニンの測定を行い、腎機能の指標としてクレアチニンクリアランスを算出した。

5. 結果を表13に示す。

表 13

ピューロマイシン惹起性腎障害に対する実施例化合物の効果(後投与)

	尿素窒素		クレアチニン		クレアチニンクリアランス	
	(mg/dl)		(mg/dl)		(ml/day)	
正常群	14.78 ± 2.67	+	0.59 ± 0.08	**	1130 ± 208	+
対照群 (大豆油)	30.74 ± 10.95		0.82 ± 0.07		824 ± 108	
実施例化合物16 (200mg/kg)	31.82 ± 10.84		0.73 ± 0.06	+	925 ± 140	
実施例化合物20 (200mg/kg)	25.40 ± 10.28		0.61 ± 0.08	**	1144 ± 172	*
実施例化合物36 (200mg/kg)	24.57 ± 10.68		0.75 ± 0.11		837 ± 205	
トロロックス (200mg/kg)	31.91 ± 11.93		0.96 ± 0.14	+	660 ± 104	+
プロブコール (200mg/kg)	37.53 ± 7.53		0.98 ± 0.13	+	838 ± 187	

各値は平均値±標準偏差を示す。

+P<0.05

*P<0.01

**P<0.001

表13に示したように、本発明の化合物は、ラットピューロマイシン惹起性腎不全モデルにおいてピューロマイシン処置後の投与によって血中クレアチニンの増加およびクレアチニークリアランスの低下に対し抑制効果を示した。

〔試験例6〕

5 温阻血急性腎不全モデルに対する作用 (in vivo)

本発明化合物の in vivo 腎臓疾患モデルに対する作用として、温阻血急性腎不全モデルに対する作用を検討した。

10 高脂肪食負荷ラット (SDラット雄、体重: 224~285 g) を1群8匹で用いて、温阻血急性腎不全モデルを作製した。高脂肪食負荷は、温阻血の7日もしくは8日前より高脂肪食 (コレステロール含量1.25%) を自由に摂取させることにより行った。被験化合物の投与は化合物を大豆油に溶解して、経口投与 (4 ml/kg) により行った。対照群には大豆油のみを経口投与した。化合物の投与は200 mg/kgの用量で温阻血の4または5日前より1日1回、温阻血処理前に計5または6回の投与を行った。また、温阻血処理後も1日1回の経口投与を継続した。温阻血は、右腎摘出と同時に左腎の腎動脈を30分間または60分間クリップする事により行った。

15 温阻血後の腎機能等の測定は、経日的に採尿、採血したサンプルの測定により行った。それぞれのサンプルは、尿量、クレアチニンの測定を行い、腎機能の指標としてクレアチニークリアランスを算出した。高脂肪食負荷の影響は血中コレステロールを測定することによりモニターした。

20 結果を表14、表15に示す。

表 14

腎阻血(30分間)急性腎不全モデルにおける実施例化合物36の効果

		クレアチニン	クレアチニークリアランス
		(mg/dl)	(ml/day)
対照群 (大豆油)	阻血1日後	1.73 ± 0.73	632 ± 167
	阻血2日後	1.84 ± 1.40	678 ± 277
	阻血3日後	2.19 ± 2.34	
実施例化合物36	阻血1日後	1.06 ± 0.24 +	934 ± 253 +
	阻血2日後	0.96 ± 0.23	1095 ± 325 +
	阻血3日後	1.05 ± 0.26	

各値は平均値±標準偏差を示す。

+P<0.05

表 15

腎阻血(60分間)急性腎不全モデルにおける実施例化合物36の効果

		クレアチニン	クレアチニークリアランス
		(mg/dl)	(ml/day)
対照群 (大豆油)	阻血1日後	3.89 ± 0.77	276 ± 118
	阻血2日後	3.33 ± 1.90	363 ± 140
	阻血3日後	3.19 ± 2.19	
実施例化合物36	阻血1日後	2.81 ± 0.42 *	478 ± 171 +
	阻血2日後	1.94 ± 0.30	594 ± 123 *
	阻血3日後	1.86 ± 0.27	

各値は平均値±標準偏差を示す。

+P<0.05

*P<0.01

表14、表15に示したように、本発明の化合物は、ラット温阻血急性腎不全

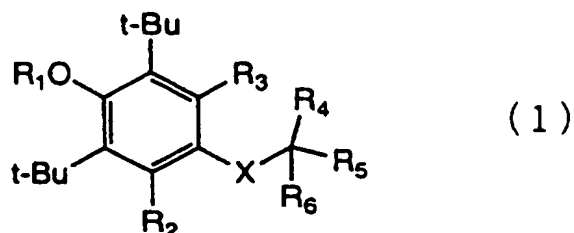
モデルにおいて血中クレアチニンの増加およびクレアチニンクリアランスの低下に対し抑制作用を示した。

産業上の利用の可能性

5. 本発明に係る、2,6-ジ-tert-ブチルフェノール誘導体を有効成分とする腎疾患治療薬および臓器保存剤は、腎由来培養細胞において酸化LDLの引き起こす細胞傷害に対し強い細胞保護作用を示すとともに、ビュロマイシン腎症、温阻血腎不全モデルにおいて強い腎機能の改善効果を示すことから、慢性腎不全、糖尿病性腎症、糸球体腎炎、免疫複合体腎炎、急性腎不全、シスプラチンなどの
- 10 白金錯体系制癌剤やゲンタマイシンなどの薬剤による腎障害、パラコートなどの農薬による腎障害、尿毒症などの各種腎疾患の治療または予防剤として有用である。また、臓器保存剤としても有用である。

請 求 の 範 囲

1. 一般式(1) :



(式中、Xは酸素原子または一般式(2) :



(式中、nは0から2の整数を示す)の基を表し、

5 R_1 は、水素原子またはアシル基を表し、

R_2 は、水素原子、低級アルキル基、または低級アルケニル基を表し、

R_3 は、低級アルキル基を表し、

R_4 、 R_5 、および R_6 は、それぞれ同一でも異なってもよく、水素原子、
置換基を有していてもよいアルキル基、置換基を有していてもよいアルケニル基、
10 置換基を有していてもよいアルキニル基、または置換基を有していてもよいアリ
ール基を表し、

R_6 は、更に、ホルミル基、カルボキシ基、低級アルコキシカルボニル基、
または置換基を有していてもよいカルバモイル基を表し、

R_3 と R_4 は一緒になって5員環を形成してもよく、

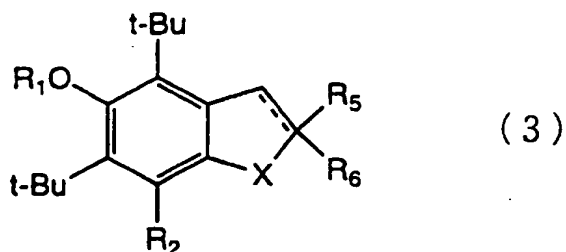
15 R_5 と R_6 は、一緒になってシクロアルキル基、または1つ以上の酸素原子、
硫黄原子あるいはアルキル置換窒素原子を含有する飽和複素環基を形成してもよ
い。

ただし、 R_3 と R_4 が形成する5員環と式中のベンゼン環がベンゾフラン、ベン
ゾ[b]チオフェン、ベンゾ[b]チオフェン-1-オキシド、またはベンゾ
20 [b]チオフェン-1,1-ジオキシドとなる場合は、 R_6 は存在しない。)

で示される化合物、その光学活性体、またはこれらの医薬上許容される塩を有効

成分として含有する腎疾患治療薬。

2. 一般式(1)で表される化合物が、一般式(3)：



(式中、Xは酸素原子または一般式(2)：



(式中、nは0から2の整数を示す)の基を表し、

5 R_1 は、水素原子またはアシル基を表し、

R_2 は、水素原子、低級アルキル基、または低級アルケニル基を表し、

R_5 および R_6 は、それぞれ同一でも異なっていてもよく、水素原子、置換基を有していてもよいアルキル基、置換基を有していてもよいアルケニル基、置換基を有していてもよいアルキニル基、または置換基を有していてもよいアリール基であり、

R_6 は、更に、ホルミル基、カルボキシ基、低級アルコキシカルボニル基、または置換基を有していてもよいカルバモイル基であるか、または、

R_5 と R_6 は、一緒になってシクロアルキル基、または1つ以上の酸素原子、硫黄原子あるいはアルキル置換窒素原子を含有する飽和複素環基を形成する、

15 ただし、Xを含む双環が、ベンゾフラン、ベンゾ[b]チオフェン、ベンゾ[b]チオフェン-1-オキシド、またはベンゾ[b]チオフェン-1,1-ジオキシドの場合は、 R_6 は存在しない。))

で示される化合物からなる群から選択される、請求項1記載の腎疾患治療薬。

3. 一般式(1)において、

20 R_4 、 R_5 、および R_6 が、それぞれ同一でも異なっていてもよく、水素原子、置換基を有していてもよいアルキル基、置換基を有していてもよいアルケニル基、置換基を有していてもよいアルキニル基、または置換基を有していてもよいアリ

ール基を表す、

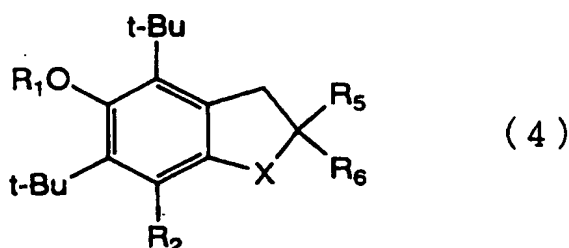
請求項1記載の腎疾患治療薬。

4. 一般式(3)において、

5. R_4 、 R_5 、および R_6 が、それぞれ同一でも異なってもよく、水素原子、置換基を有していてもよいアルキル基、置換基を有していてもよいアルケニル基、置換基を有していてもよいアルキニル基、または置換基を有していてもよいアリール基を表す、

請求項2記載の腎疾患治療薬。

5. 一般式(1)で表される化合物が、一般式(4)：



- 10 (式中、Xは、酸素原子または硫黄原子を表し、

R_1 は、水素原子またはアシル基を表し、

R_2 は、水素原子、低級アルキル基、または低級アルケニル基を表し、

- 15 R_5 および R_6 は、それぞれ同一でも異なってもよく、水素原子、置換基を有していてもよい炭素数1~20のアルキル基、置換基を有していてもよい炭素数2~20のアルケニル基、置換基を有していてもよい炭素数2~20のアルキニル基、または置換基を有していてもよいアリール基であり、

R_5 は、更に、ホルミル基、カルボキシ基、低級アルコキシカルボニル基、または置換基を有していてもよいカルバモイル基であるか、または、

- 20 R_5 と R_6 は、一緒になってシクロアルキル基、または1つ以上の酸素原子、硫黄原子あるいはアルキル置換窒素原子を含有する飽和複素環基を形成する。)で示される化合物からなる群から選択される、請求項1記載の腎疾患治療薬。

6. 一般式(4)において、

Xが、酸素原子または硫黄原子であり、

R_1 が、水素原子またはアシル基であり、

R₂ が、水素原子、低級アルキル基、または低級アルケニル基であり、

R₅ が、水素原子、置換基を有していてもよい炭素数 1～20 のアルキル基、置換基を有していてもよい炭素数 2～20 のアルケニル基、置換基を有していてもよい炭素数 2～20 のアルキニル基、または置換基を有していてもよいアリー

5 ル基であり、

R₆ が、(i) ホルミル基、カルボキシ基、低級アルコキシカルボニル基、カルバモイル基、モノまたはジ低級アルキル置換カルバモイル基、ピロリジノカルボニル基、ピペリジノカルボニル基、ピペラジノカルボニル基、またはモルホリノカルボニル基を表すか、(ii) シアノ基、カルボキシ基、低級アルコキシカルボニル基、カルバモイル基、モノまたはジ低級アルキル置換カルバモイル基、ピロリジノカルボニル基、ピペリジノカルボニル基、ピペラジノカルボニル基、およびモルホリノカルボニル基からなる群から選ばれる 1 または 2 以上の置換基で置換された炭素数 1～20 のアルキル基を表すか、または (iii) シアノ基、カルボキシ基、低級アルコキシカルボニル基、カルバモイル基、モノまたはジ低級アルキル置換カルバモイル基、ピロリジノカルボニル基、ピペリジノカルボニル基、ピペラジノカルボニル基、およびモルホリノカルボニル基からなる群から選ばれる 1 または 2 以上の置換基で置換された炭素数 2～20 のアルケニル基を表す、

請求項 5 記載の腎疾患治療薬。

7. 一般式 (4) において、

X が、酸素原子を表し、

R₁ が、水素原子またはアシル基を表し、

R₂ が、水素原子または低級アルキル基を表す、

請求項 6 記載の腎疾患治療薬。

8. 一般式 (4) において、

X が、硫黄原子を表し、

R₁ が、水素原子またはアシル基を表し、

R₂ が、水素原子または低級アルキル基を表す、

請求項 6 記載の腎疾患治療薬。

9. 一般式(4)において、

Xが、酸素原子または硫黄原子であり、

R₁が、水素原子またはアシル基であり、

R₂が、水素原子、低級アルキル基、または低級アルケニル基であり、

5 R₃およびR₄が、それぞれ同一でも異なってもよく、水素原子、置換基を有していてもよい炭素数1~20のアルキル基、置換基を有していてもよい炭素数2~20のアルケニル基、置換基を有していてもよい炭素数2~20のアルキニル基、または置換基を有していてもよいアリール基であるか、または、

10 R₃とR₄は、一緒になってシクロアルキル基、または1つ以上の酸素原子、硫黄原子あるいはアルキル置換窒素原子を含有する飽和複素環基を形成する、請求項5記載の腎疾患治療薬。

10. 一般式(4)において、

Xが、酸素原子であり、

R₁が、水素原子であり、

15 R₂が、水素原子または低級アルキル基である、

請求項9記載の腎疾患治療薬。

11. 一般式(4)において、

Xが、硫黄原子であり、

R₁が、水素原子であり、

20 R₂が、水素原子または低級アルキル基である、

請求項9記載の腎疾患治療薬。

12. 一般式(4)において、

Xが、酸素原子または硫黄原子を表し、

R₁が、水素原子またはアシル基を表し、

25 R₂が、水素原子、低級アルキル基、または低級アルケニル基を表し、

R₃が、水素原子、置換基を有していてもよい炭素数1~20のアルキル基、置換基を有していてもよい炭素数2~20のアルケニル基、置換基を有していてもよい炭素数2~20のアルキニル基、または置換基を有していてもよいアリール基を表し、

R₆が、(i) チオウレイド基、3-アミノグアニジノ基、N-グアニジノアミノ基、4-グアニジノフェノキシ基、および4-(N-グアニジノアミノメチル)フェノキシ基からなる群から選ばれる1または2以上の置換基で置換された炭素数1~20のアルキル基を表すか、または(ii) チオウレイド基、3-アミノグアニジノ基、N-グアニジノアミノ基、4-グアニジノフェノキシ基、および4-(N-グアニジノアミノメチル)フェノキシ基からなる群から選ばれる1または2以上の置換基で置換された炭素数2~20のアルケニル基を表す、請求項9記載の腎疾患治療薬。

13. 一般式(4)において、

Xが、酸素原子を表し、

R₁が、水素原子またはアシル基を表し、

R₂が、水素原子または低級アルキル基を表す、

請求項12記載の腎疾患治療薬。

14. 一般式(4)において、

Xが、硫黄原子を表し、

R₁が、水素原子またはアシル基を表し、

R₂が、水素原子または低級アルキル基を表す、

請求項12記載の腎疾患治療薬。

15. 腎疾患が、慢性腎不全、糖尿病性腎症、糸球体腎炎、免疫複合体腎炎、急性腎不全、シスプラチンなどの白金錯体系制癌剤やゲンタマイシンなどの薬剤による腎障害、パラコートなどの農薬による腎障害、および尿毒症から選ばれる疾患である、請求項1記載の腎疾患治療薬。

16. 腎疾患が、慢性腎不全、糖尿病性腎症、糸球体腎炎、免疫複合体腎炎、急性腎不全、シスプラチンなどの白金錯体系制癌剤やゲンタマイシンなどの薬剤による腎障害、パラコートなどの農薬による腎障害、および尿毒症から選ばれる疾患である、請求項2記載の腎疾患治療薬。

17. 腎疾患が、慢性腎不全、糖尿病性腎症、糸球体腎炎、免疫複合体腎炎、急性腎不全、シスプラチンなどの白金錯体系制癌剤やゲンタマイシンなどの薬剤による腎障害、パラコートなどの農薬による腎障害、および尿毒症から選ばれる

疾患である、請求項 5 記載の腎疾患治療薬。

18. 腎疾患が、慢性腎不全、糖尿病性腎症、糸球体腎炎、免疫複合体腎炎、急性腎不全、シスプラチンなどの白金錯体系制癌剤やゲンタマイシンなどの薬剤による腎障害、パラコートなどの農薬による腎障害、および尿毒症から選ばれる

5 疾患である、請求項 6 記載の腎疾患治療薬。

19. 腎疾患が、慢性腎不全、糖尿病性腎症、糸球体腎炎、免疫複合体腎炎、急性腎不全、シスプラチンなどの白金錯体系制癌剤やゲンタマイシンなどの薬剤による腎障害、パラコートなどの農薬による腎障害、および尿毒症から選ばれる疾患である、請求項 10 記載の腎疾患治療薬。

10 20. 請求項 1 記載の化合物、その光学活性体、またはこれらの医薬上許容される塩を有効成分として含有する臓器保存剤。

21. 請求項 2 記載の化合物、その光学活性体、またはこれらの医薬上許容される塩を有効成分として含有する臓器保存剤。

15 22. 請求項 5 記載の化合物、その光学活性体、またはこれらの医薬上許容される塩を有効成分として含有する臓器保存剤。

23. 請求項 6 記載の化合物、その光学活性体、またはこれらの医薬上許容される塩を有効成分として含有する臓器保存剤。

24. 請求項 10 記載の化合物、その光学活性体、またはこれらの医薬上許容される塩を有効成分として含有する臓器保存剤。

20 25. 請求項 1 記載の化合物、その光学活性体、またはこれらの医薬上許容される塩を有効成分として含有する腎移植時の臓器保存剤。

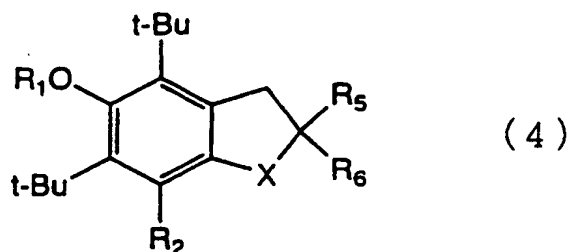
26. 請求項 2 記載の化合物、その光学活性体、またはこれらの医薬上許容される塩を有効成分として含有する腎移植時の臓器保存剤。

25 27. 請求項 5 記載の化合物、その光学活性体、またはこれらの医薬上許容される塩を有効成分として含有する腎移植時の臓器保存剤。

28. 請求項 6 記載の化合物、その光学活性体、またはこれらの医薬上許容される塩を有効成分として含有する腎移植時の臓器保存剤。

29. 請求項 10 記載の化合物、その光学活性体、またはこれらの医薬上許容される塩を有効成分として含有する腎移植時の臓器保存剤。

30. 一般式(4) :



[式中、Xは酸素原子または硫黄原子を表し、

R₁ は、水素原子またはアシル基を表し、

R₂ は、水素原子、低級アルキル基、または低級アルケニル基を表し、

5 R₅ は、水素原子、置換基を有していてもよい炭素数1～20のアルキル基、置換基を有していてもよい炭素数2～20のアルケニル基、置換基を有していてもよい炭素数2～20のアルキニル基、または置換基を有していてもよいアリール基を表し、

10 R₆ は、(i) ホルミル基、カルボキシ基、低級アルコキシカルボニル基、カルバモイル基、モノまたはジ低級アルキル置換カルバモイル基、ピロリジノカルボニル基、ピペリジノカルボニル基、ピペラジノカルボニル基、またはモルホリノカルボニル基を表すか、(ii) シアノ基、カルボキシ基、低級アルコキシカルボニル基、カルバモイル基、モノまたはジ低級アルキル置換カルバモイル基、ピロリジノカルボニル基、ピペリジノカルボニル基、ピペラジノカルボニル基、およびモルホリノカルボニル基からなる群から選ばれる1または2以上の置換基で置換された炭素数1～20のアルキル基を表すか、または(iii) シアノ基、カルボキシ基、低級アルコキシカルボニル基、カルバモイル基、モノまたはジ低級アルキル置換カルバモイル基、ピロリジノカルボニル基、ピペリジノカルボニル基、ピペラジノカルボニル基、およびモルホリノカルボニル基からなる群から選ばれる1または2以上の置換基で置換された炭素数2～20のアルケニル基を表す。]

で示される化合物、その光学活性体、またはこれらの医薬上許容される塩。

31. 一般式(4)において、

Xが、酸素原子を表し、

R_1 が、水素原子またはアシル基を表し、

R_2 が、水素原子または低級アルキル基を表す、

請求項 30 記載の化合物、その光学活性体、またはこれらの医薬上許容される塩。

32. 一般式 (4) において、

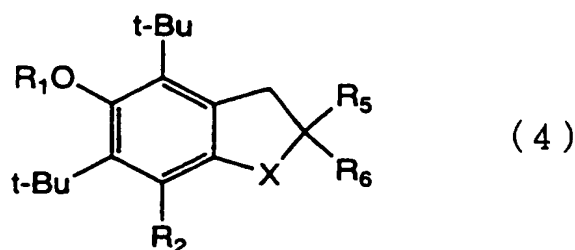
5 X が、硫黄原子を表し、

R_1 が、水素原子またはアシル基を表し、

R_2 が、水素原子または低級アルキル基を表す、

請求項 30 記載の化合物、その光学活性体、またはこれらの医薬上許容される塩。

33. 一般式 (4) :



10 [式中、 X は、酸素原子または硫黄原子を表し、

R_1 は、水素原子またはアシル基を表し、

R_2 は、水素原子、低級アルキル基、または低級アルケニル基を表し、

R_5 は、水素原子、置換基を有していてもよい炭素数 1~20 のアルキル基、置換基を有していてもよい炭素数 2~20 のアルケニル基、置換基を有していてもよい炭素数 2~20 のアルキニル基、または置換基を有していてもよいアリール基を表し、

15

R_6 は、(i) チオウレイド基、3-アミノグアニジノ基、N-グアニジノアミノ基、4-グアニジノフェノキシ基、および 4-(N-グアニジノアミノメチル)フェノキシ基からなる群から選ばれる 1 または 2 以上の置換基で置換された炭素数 1~20 のアルキル基を表すか、または (ii) チオウレイド基、3-アミノグアニジノ基、N-グアニジノアミノ基、4-グアニジノフェノキシ基、4-(N-グアニジノアミノメチル)フェノキシ基からなる群から選ばれる 1 または 2 以上の置換基で置換された炭素数 2~20 のアルケニル基を表す。]

20

で示される化合物、その光学活性体、またはこれらの医薬上許容される塩。

34. 一般式(4)において、

Xが、酸素原子を表し、

R₁が、水素原子またはアシル基を表し、

R₂が、水素原子または低級アルキル基を表す、

5. 請求項33記載の化合物、その光学活性体、またはこれらの医薬上許容される塩。

35. 一般式(4)において、

Xが、硫黄原子を表し、

R₁が、水素原子またはアシル基を表し、

R₂が、水素原子または低級アルキル基を表す、

10. 請求項33記載の化合物、その光学活性体、またはこれらの医薬上許容される塩。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application N .

PCT/JP97/01729

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTERInt. Cl⁶ A61K31/085, 31/22, 31/34, 31/38, C07D307/79, 307/85,
333/54, 333/60, 333/70

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int. Cl⁶ A61K31/07-275, 31/34, 31/38, 31/395, C07D307/79-86,
333/52-70, C07C43/20-253, 47/275, 47/277, 69/157

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

CAS ONLINE

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
P	WO, 97-17066, A1 (Chugai Seiyaku K.K.), May 15, 1997 (15. 05. 97) (Family: none)	1 - 35
A	WO, 95/27710, A1 (Chugai Seiyaku K.K.), October 19, 1995 (19. 10. 95) & JP, 7-330759, A	1 - 35
A	WO, 94/08930, A1 (Chugai Seiyaku K.K.), April 28, 1994 (28. 04. 94) & JP, 6-206842 & EP, 665208, A1 & US, 5574178, A & US, 5606089, A	1 - 35

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C.☐ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier document but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

August 18, 1997 (18. 08. 97)

Date of mailing of the international search report

August 26, 1997 (26. 08. 97)

Name and mailing address of the ISA/

Japanese Patent Office

Facsimile No.

Authorized officer

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP97/01729

Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 1 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☐ Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:

3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 2 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

Claims 1 to 19 and Claims 20 to 29 relate to inventions of different uses of the same substances.

On the other hand, Claims 30 to 35 are inventions of compounds per se, though these compounds are specific ones forming only a limited part of the substances used in the above inventions.

That is to say, the compound of Claim 30 is limited to those of the formula (1) of Claim 1 wherein R₃ and R₃ together form a 5-membered ring and R₆ is formyl, carboxyl, etc.

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.

2. ☒ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.

3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:

4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.
☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl.⁸ A61K 31/085, 31/22, 31/34, 31/38
C07D307/79, 307/85, 333/54, 333/60, 333/70

B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl.⁸ A61K 31/07-275, 31/34, 31/38, 31/395
C07D307/79-86, 333/52-70
C07C43/20-253, 47/275, 47/277, 69/157

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)

CAS ONLINE

C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
P	WO, 97/17066, A1 (CHUGAI SEIYAKU KK) 15.5月.1997(15.05.97) (ファミリーなし)	1-35
A	WO, 95/27710, A1 (CHUGAI SEIYAKU KK) 19.10月.1995 (19.10.95) & JP, 7-330759, A	1-35
A	WO, 94/08930, A1 (CHUGAI SEIYAKU KK) 28.4月.1994 (28.04.94) & JP, 6-206842 & EP, 665208, A1 & US, 5574178, A & US, 5606089, A	1-35

☐ C欄の続きにも文献が列举されている。

☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

* 引用文献のカテゴリー

- 「A」特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの
「E」先行文献ではあるが、国際出願日以後に公表されたもの
「L」優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)
「O」口頭による開示、使用、展示等に関する文献
「P」国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献

- 「T」国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの
「X」特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの
「Y」特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの
「&」同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

18.08.97

国際調査報告の発送日

26.08.97

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/JP)
郵便番号100
東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員)

横尾 俊一

電話番号 03-3581-1101 内線 3453

4C 7822

第Ⅰ欄 請求の範囲の一部の調査ができないときの意見 (第1ページの1の続き)

法第8条第3項(PCT17条(2)(a))の規定により、この国際調査報告は次の理由により請求の範囲の一部について作成しなかった。

1. ☐ 請求の範囲 _____ は、この国際調査機関が調査をすることを要しない対象に係るものである。
つまり、
2. ☐ 請求の範囲 _____ は、有意義な国際調査をすることができる程度まで所定の要件を満たしていない国際出願の部分に係るものである。つまり、
3. ☐ 請求の範囲 _____ は、従属請求の範囲であってPCT規則6.4(a)の第2文及び第3文の規定に従って記載されていない。

第Ⅱ欄 発明の単一性が欠如しているときの意見 (第1ページの2の続き)

次に述べるようにこの国際出願に二以上の発明があるところの国際調査機関は認めた。

請求の範囲1-19と、請求の範囲20-29は、共通する物質の異なる用途に関する発明である。

一方、請求の範囲30-35は、化合物自体の発明であるが、上記発明において使用する化合物のごく一部の特定のものである。

すなわち、請求の範囲30の化合物は、請求の範囲1の式(1)においてR3とR4との間で5員環を形成し、かつR6がホルミル基、カルボキシル基等に限られるものである。

1. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料をすべて期間内に納付したので、この国際調査報告は、すべての調査可能な請求の範囲について作成した。
2. ☒ 追加調査手数料を要求するまでもなく、すべての調査可能な請求の範囲について調査することができたので、追加調査手数料の納付を求めなかった。
3. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料を一部のみしか期間内に納付しなかったため、この国際調査報告は、手数料の納付のあった次の請求の範囲のみについて作成した。
4. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料を期間内に納付しなかったため、この国際調査報告は、請求の範囲の最初に記載されている発明に係る次の請求の範囲について作成した。

追加調査手数料の異議の申立てに関する注意

- ☐ 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがあった。
☐ 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがなかった。

